



HAL
open science

Le déficit olfactif: le comprendre, le diagnostiquer, et compenser ses effets sur la qualité de vie

Cédric Manesse

► To cite this version:

Cédric Manesse. Le déficit olfactif: le comprendre, le diagnostiquer, et compenser ses effets sur la qualité de vie. Neurosciences. Université de Lyon, 2018. Français. NNT: 2018LYSE1291 . tel-02069069

HAL Id: tel-02069069

<https://theses.hal.science/tel-02069069>

Submitted on 15 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 476
École Doctorale Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 13/12/2018, par :

Cédric Manesse

Le déficit olfactif : Le comprendre, le diagnostiquer, et compenser ses effets sur la qualité de vie

Devant le jury composé de :

Duron, Emmanuelle (Praticien Hospitalier, Hôpitaux Universitaires Paris Sud)

Rapporteuse

Frasnelli Johannes (Professeur des Universités, Université du Québec à Trois-Rivières)

Rapporteur

Didier, Anne (Professeure des Universités, Université Lyon 1)

Examinatrice

Pierron, Denis (Chargé de Recherche CNRS, Université Toulouse III)

Examineur

Bensafi, Moustafa (Directeur de Recherche CNRS, Université Lyon 1)

Directeur de thèse

Ferdenzi, Camille (Chargée de Recherche CNRS, Université Lyon 1)

Co-directrice de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon dans l'équipe Neuropop (UMR 5292_CNRS), et financée par une allocation doctorale de recherche attribuée par la Région Auvergne Rhône-Alpes, dans le cadre du dispositif ARC (Communautés académiques de recherche) _ Qualité de vie et vieillissement _2015. Je remercie donc en premier lieu la région et les acteurs de ce dispositif de financement de m'avoir permis de réaliser ce travail de recherche.

Ensuite, je tiens à remercier Moustafa Bensafi de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur le sujet passionnant du déficit olfactif et de m'avoir permis, alors que j'étais un novice dans ce domaine, de m'ouvrir au monde des neurosciences. Je lui suis reconnaissant d'avoir consacré son temps et son énergie pour l'encadrement de cette thèse tout au long de ces trois années et de m'avoir fait profiter de ses conseils et de son expérience. Merci de ta patience, et de m'avoir appris que bien souvent, l'exemple parle mieux que les beaux discours.

Je remercie également ma codirectrice de thèse, Camille Ferdenzi-Lemaitre, pour son encadrement, son soutien, ses conseils et son aide à la rédaction de ce manuscrit. Merci beaucoup pour le temps que tu m'as consacré, et pardon pour toutes mes écrits alambiqués, mes théories un peu folles, que tu as eu la gentillesse d'écouter.

J'adresse ensuite de vifs remerciements à Arnaud Fournel, qui a été d'une aide précieuse tout au long de ma thèse, et au contact de qui j'ai appris beaucoup. Pardon pour ces séries interrompues de questions sur l'IRM, le cross-validation et la loi binomiale ! Merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme communicatif.

Merci à Catherine Rouby, pour sa gentillesse, sa bienveillance lorsque je suis arrivé en 2015 dans l'équipe, et pour son aide précieuse dans la préparation des odorants et la correction de mes papiers. Merci à toi d'avoir égayé ces moments oh combien passionnants de préparation. Merci également à Joëlle Sacquet, pour sa gentillesse lorsque je suis arrivé au sein de l'équipe.

Je tiens à remercier les membres de mon jury :

- Merci au docteur Emmanuelle Duron et au professeur Johannes Frasnelli, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de mon travail de thèse.
- Merci au docteur Denis Pierron d'avoir accepté de faire partie de mon jury
- Merci au professeur Anne Didier d'avoir non seulement accepté de faire partie de mon jury, mais aussi durant ces trois ans, de s'être toujours rendue aussi disponible malgré l'importance de ses responsabilités.

Merci beaucoup à Thomas Hummel, de m'avoir si bien accueilli durant 3 mois dans son laboratoire à Dresde. Merci pour son enthousiasme et sa gentillesse, ainsi que pour l'opportunité qu'il m'a offerte de participer à une étude en imagerie. Merci également à toute l'équipe de Dresde pour son accueil et sa gentillesse. *Vielen dank !*

Merci au docteur Frederic Faure, au docteur Djaber Bellil et à Sophie Jomain, sans qui il n'aurait pas été possible de rencontrer les patients, ainsi que pour leur aide précieuse dans l'organisation des rendez-vous et le suivi des entraînements olfactifs, une tâche compliquée d'un point de vue logistique qui aurait été impossible sans leur aide. J'en profite d'ailleurs pour également remercier tous les participants à l'étude d'entraînement olfactif, dont les souffrances au quotidien, souvent mésestimées, m'ont profondément touché, en leur souhaitant bon courage et en leur témoignant tout mon soutien pour la suite.

Merci à Brigitte Teissier, Romain Saroli, pour leur aide précieuse dans les nombreuses démarches administratives pour leur gentillesse, leur patience et leur professionnalisme.

Merci à Marc Thevenet pour ses formidables logiciels sans lesquels je n'ai pu rien faire ; ainsi qu'à Samuel Garcia, pour l'organisation des formations Python.

Merci à Romain Dubreuil, Thierry Livache et Tristan Rousselle de m'avoir permis de m'impliquer dans un projet de collaborations avec un industriel, et de m'avoir ouvert de nouvelles perspectives.

Je remercie l'association SOS anosmie et les organisateurs de la journée de la Chaire Anosmie pour m'avoir permis de participer à cet événement en mars 2017 et leur témoigne toute mon admiration et mon soutien pour leur action.

Je remercie également Agnès Giboreau pour son invitation à participer à la journée « Eating in later life. Pleasure & health in every day life », en juin 2016

Résumé

Souvent mal considéré, l'odorat a longtemps été perçu comme le vestige d'un passé lointain dans notre évolution, peu utile dans nos sociétés modernes. Pourtant, la recherche scientifique a mis en évidence que l'odorat était en fait essentiel dans de nombreux aspects du quotidien : la détection des dangers, l'alimentation, nos relations sociales. Les odeurs sont également une source de plaisir (sensoriel, alimentaire, et ludique) et contribuent à notre bien-être. Lorsque l'odorat est altéré (dysosmie), c'est donc notre sécurité, notre santé, mais aussi notre équilibre émotionnel qui s'en trouvent affectés. Cette thèse de doctorat a pour objectif d'apporter de nouveaux éléments de compréhension sur le déficit olfactif. Elle s'est centrée sur deux aspects : (1) La prévalence de ce déficit, en particulier avec l'âge, et ses conséquences sur la santé alimentaire, et (2) La remédiation des capacités olfactives, à l'aide d'une nouvelle forme d'entraînement olfactif contextualisé.

Cinq études, combinant des approches psychophysiques et neurobiologiques chez des personnes dysosmiques (odorat dysfonctionnel) et normosmiques (odorat normal), ont été menées. Notre travail nous a permis de montrer que la prévalence des déficits olfactifs en France est loin d'être négligeable, puisque plus d'une personne sur 10, et plus d'une personne sur 5 après 50 ans, sont atteintes de dysosmie. Dans une société vieillissante, cette prévalence est d'autant plus préoccupante que nous montrons que ces déficits sont reliés à des changements significatifs du comportement alimentaire, susceptibles d'affecter l'équilibre nutritionnel et donc la santé. Nous avons ensuite exploré l'effet d'un entraînement olfactif sur la perception olfactive de patients dysosmiques. Nos données suggèrent que la présence de stimuli non olfactifs (images et labels) pendant l'entraînement peut améliorer l'efficacité de ce dernier, via une facilitation, pendant l'encodage, de l'activation de la trace mnésique de l'odeur.

En conclusion, les résultats de cette thèse renforcent l'idée qu'il est possible de remédier aux déficits olfactifs en modulant la représentation mentale d'objets olfactifs via des éléments contextuels (visuels, verbaux) de ces mêmes objets. Notre travail montre également que la dysosmie est fortement associée au vieillissement. En conséquence, nous formulons un ensemble de recommandations adressées particulièrement à la population des personnes âgées, aux institutions qui les encadrent, et à leurs entourages.

Abstract

Often underestimated, smell has been for a long time be considered only as one of our evolution's artefact, quite useless in our modern societies. Nevertheless, science has highlighted smell is in fact, essential for many aspects of daily life: detection of danger, eating and social interactions. Odors are also a source of pleasure (sensory, food and recreative activity) and contribute to our wellness. When our smell is altered (dysosmia), our security, our health but also our emotional balance might be altered as well. This PhD thesis is aimed to bring new insights about olfactory deficits. It was focused on two aspects: (1) Prevalence of the deficit, especially with aging and consequences on healthy nutrition. (2) Remediation of olfactory abilities, throughput new type of contextualized olfactory training.

Five studies, combining psychophysical and neurobiological approaches, have been performed with patients with dysosmics (altered olfaction) and normosmics (normal olfaction). Our work has shown olfactory deficit is far from being rare in France, since more than one for 10 persons experience olfactory dysfunctions. This ratio rises to one for five in older than 60-year-old people. In ageing society, this prevalence is a matter of concerns, as we also show, in this work, that these olfactory deficits lead to significative change in food behaviors that might cause subsequent nutritional scarcity and imbalances and thus general health. Then, we explore the effect of olfactory training on the dysosmic patients' olfactory perception. Our data suggest that the presence of non-olfactive stimuli (such as pictures and labels) during training can improve the remediation due to it. This is possible thank to the facilitation, during encoding, of the odor memory traces activation.

To conclude, results from this thesis corroborate idea that olfactory deficits can be remediated by the modulation of olfactory object mental representations, throughput contextual elements related to these representations. Our work also shows dysosmia is associated with ageing. Thus, we make recommendations especially toward aged people, but also to caring institutions and their surroundings.

Table des matières

1.	CONTEXTE SCIENTIFIQUE	14
1.1.	L'Homme est-il un microsmate ?.....	14
1.1.1.	Qu'est-ce que l'odorat ?.....	14
1.1.2.	L'étude de l'odorat : une histoire compliquée.....	15
1.1.3.	L'Humain microsmate : vraiment ?	16
1.2.	Les fonctions de l'odorat.....	19
1.2.1.	Les fonctions d'attraction et d'évitement.....	19
1.2.2.	Autres spécificités chez l'homme, espèce tournée vers esthétisme : l'odorat pour notre plaisir et notre bien-être	21
1.3.	L'organisation anatomofonctionnelle du système olfactif	23
1.3.1.	La fosse nasale et la nature des composés olfactifs.....	23
1.3.2.	L'épithélium olfactif	26
1.3.3.	Le Bulbe olfactif et le codage de l'information olfactive	29
1.3.4.	Structures centrales : anatomie et fonctions principales des aires olfactives supérieures	31
	Le cortex olfactif primaire	31
	Le cortex olfactif secondaire	32
1.4.	La variabilité intra et inter individuelle du percept olfactif.....	35
1.4.1.	Variabilité intra-individuelle	35
	Interactions cross-modales	35
	Les facteurs cognitifs	36
	Les effets « bottom-up »	38
	L'état physiologique	39
1.4.2.	Variabilité interindividuelle	40
1.5.	Les apprentissages olfactifs.....	45
1.5.1.	Mémoire olfactive et apprentissage	45
	Les différents types de mémoire.....	45
	Les caractéristiques de la mémoire olfactive	47
	L'apprentissage olfactif durant la vie d'adulte	49
1.5.2.	Les mécanismes de l'apprentissage olfactif	50
1.5.2.1.	Plasticité synaptique et neurogenèse adulte pendant l'apprentissage olfactif	50
1.5.2.2.	Illustrations de deux niveaux dans les mécanismes d'apprentissage perceptif chez l'homme : modifications périphériques et centrales	52
	Premier niveau : Mécanismes périphériques de l'apprentissage perceptif olfactif : le cas de la sensibilisation	52

Second niveau : Mécanismes centraux de l'apprentissage : augmentation des facultés de discrimination et modification de la perception	54
1.5.3. L'apprentissage associatif et l'apport des modèles de la cognition.....	55
1.6. La dysosmie, altération de la perception olfactive.	59
1.6.1. Définition de la dysosmie et de ses symptômes	59
1.6.2. Conséquences de la dysosmie sur la qualité de vie	60
Conséquences de la dysosmie sur la détection des dangers	61
Conséquences sur la vie professionnelle	61
Conséquences de la dysosmie sur l'alimentation	61
Conséquences de la dysosmie sur les relations interpersonnelles	62
Association entre dysosmie et dépression.....	63
Dysosmie et espérance de vie	65
Variabilité des effets sur la qualité de vie et phénomènes de compensation	65
Les effets aggravants et la pertinence d'une intervention chez les personnes âgées.....	66
1.6.3. Étiologie de la dysosmie et cas particulier de la presbyosmie	67
Les dysosmies de conduction	67
Les dysosmies d'origine neurosensorielle.....	68
Les dysosmies idiopathiques	71
Le cas de la presbyosmie.....	71
1.6.4. Diagnostic olfactif et suivi	72
Les symptômes du déficit.....	72
Les antécédents médicaux	75
L'exploration anatomofonctionnelle du système olfactif	75
Intérêt de l'imagerie pour le diagnostic, le pronostic et le suivi	81
1.6.5. Traitements de la dysosmie	82
1.6.5.1. Solutions classiques (chirurgicale, médicamenteuse...).....	82
Les cas d'une dysosmie de conduction	83
Les cas d'une dysosmie d'origine neurosensorielle	84
1.6.5.2. Solutions innovantes.....	85
1.6.5.3. Entraînement olfactif	85
1.7. Conclusion générale de l'introduction	89
2. PROBLÉMATIQUES.....	90
3. RÉSUMÉ DES ARTICLES	92
4. ARTICLES.....	97

5. DISCUSSION	162
6. REFERENCES	174

Table des figures

Figure 1. Prix Nobel 2004 de physiologie ou médecine attribué à Buck et Axel.....	16
Figure 2. Comparaison absolue de la taille des bulbes olfactifs murin et humain.....	17
Figure 3. Représentation du tableau de Philippe Mercier, « The Sense of Smell », 1689.	23
Figure 4. Les voies de l'olfaction nasale et buccale.....	25
Figure 5. Illustration du code combinatoire des récepteurs olfactifs.	28
Figure 6. Histologie de l'épithélium olfactif	29
Figure 7. Organisation du bulbe olfactif.....	30
Figure 8. Structures centrales impliquées dans le traitement du signal olfactif.....	34
Figure 9. Quelques exemples de structures olfactives dégradées avec l'âge.....	44
Figure 10. Illustration du modèle ACT-IN : Évocation de la trace mnésique appropriée durant la perception d'une odeur.	56
Figure 11. Illustration du modèle ACT-IN : Activation multitrace lors de perception olfactive d'odorant inconnu et connu.....	57
Figure 12. Illustrations du modèle ACT-IN : Encodage et évocation d'un souvenir autobiographique par un stimulus olfactif.....	58
Figure 13. Cheminement menant au diagnostic différentiel de la dysosmie	73
Figure 14. Le test « Sniffin'Sticks ».	74
Figure 15. Quelques examens ORL des cavités olfactives.....	77
Figure 16. Quelques exemples de l'application de l'imagerie IRM pour le diagnostic de la dysosmie.	79
Figure 17. Quelques exemples d'étiologies de la dysosmie et de traitements adaptés.....	88

Table des encadrés

Encadré n° 1 : Le modèle murin de l'olfaction	20
Encadré n° 2 : L'épithélium respiratoire et sa fonction de protection.....	24
Encadré n°3 : Le système trigéminal	25
Encadré n°4 : Le cycle nasal.....	26
Encadré n°5 : Gènes, récepteurs olfactifs, sensibilité individuelle et anosmie spécifique	27
Encadré n° 6 : Le comportement de flairage.....	37
Encadré n° 7 : La neurogenèse : de l'animal à l'homme.	52
Encadré n° 8 : Les mécanismes qui sous-tendent l'association dysosmie/dépression.....	64
Encadré n° 9 : La dysosmie comme outils de diagnostic précoce	70
Encadré n° 10 : La biopsie de la muqueuse, biomarqueur de maladies neurologiques	78

Encadré n° 11 : L' « auto »-remédiation des capacités olfactives dans les dysosmies à long terme. ...	82
Encadré n° 12 : « Sos Anosmie » et « Olfaction.cnrs »	89

1. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

1.1. L'Homme est-il un microsmate ?

1.1.1. Qu'est-ce que l'odorat ?

Comme le suggère Joël Candau dans son article « L'anthropologie des odeurs : un état des lieux », il convient de définir et de différencier les termes « odeurs », « odorants », « odorat » et « olfaction ». L'odorat ou l'olfaction est la faculté de percevoir la présence d'un stimulus chimique dit « odorant », parce qu'il est susceptible d'induire une réaction consciente ou inconsciente de la part de l'organisme, au travers du système olfactif. Lorsque la réaction est consciente, la perception de ce stimulus peut être verbalisée afin de la décrire aux autres et est alors désignée sous le terme « odeur », l'odeur de la rose ou l'odeur d'un plat par exemple. La description d'une odeur est souvent associée à celle de sa source environnementale ou de l'interaction de plusieurs sources. Par exemple, « l'odeur de la pluie » n'est pas l'odeur des gouttes d'eau qui tombent ; dans les faits, c'est le percept (la représentation mentale) olfactif construit à partir de l'exposition à des substances volatiles libérées par les végétaux (pétrichor) et des bactéries (géosmine) qui réagissent à l'humidité ambiante.

Le sens de l'odorat est important pour la grande majorité des espèces animales et est même qualifié parfois de sens « primordial », parce qu'il était l'un des premiers à se mettre en place au cours de notre évolution (Sarafoleanu et al., 2009). C'est un sens dit « chimique » qui au même titre que les sensations gustatives (perception du goût) et les sensations trigéminales (perception de sensations irritantes, chaudes, froides ou piquantes) nous permet de percevoir des substances chimiques présentes dans l'environnement liquide, solide ou gazeux, et de réagir en conséquence (comportement de fuite ou d'approche). Ces deux dernières modalités, gustation et sensation trigéminale, ne seront pas développées dans le détail dans la suite de ce travail. L'odorat est un sens encore mal connu et peu étudié, comparé aux autres sens comme la vue et l'audition. De plus, par sa nature chimique, il a souvent été considéré comme difficile

à mesurer et à appréhender, ce qui a rendu son étude difficile au cours de l'histoire, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

1.1.2. L'étude de l'odorat : une histoire compliquée

Considéré comme le parent pauvre des 5 sens humains principaux, l'odorat fut pendant très longtemps jugé comme inutile par la majorité de la communauté scientifique, et indigne d'être étudié. Décrit pendant l'Antiquité par Aristote ou Théophraste comme un sens médiocre, il fut même associé à une certaine forme de perversion dans la société judéo-chrétienne européenne jusqu'au XVIIe siècle. De fait, l'odorat et les études de son fonctionnement ont rarement intéressé les scientifiques. Pire, certaines grandes figures intellectuelles de l'époque telles que Kant, Buffon ou Descartes minimisaient même son importance en lui reprochant son inconstance ou son caractère intangible. Au regard des autres sens comme la vue et l'audition, l'odorat n'apparaissait alors plus que comme un reliquat de notre passé (une thèse également défendue par la psychanalyse de Freud). Selon eux, l'odorat nous rappelait sans cesse à notre nature animale, entrant en contradiction avec la vision très anthropocentrique des scientifiques européens. Cela resta ainsi jusqu'au XIXe siècle, avec l'arrivée des théories darwiniennes sur l'évolution des espèces.

Malgré cela, dès le XVIIIe siècle, avec les épidémies de peste qui firent des millions de morts, les campagnes de purification dans les villes de l'air « putride » porteur de maladies, et d'hygiénisation de la société remirent au centre des préoccupations médicales le sens de l'odorat. Certains médecins utilisaient même leur odorat pour identifier des pathologies. Dès lors, l'étude des odeurs retrouva du crédit auprès de la communauté scientifique avec notamment les avancées en chimie des gaz. Mais aussi au travers de l'étude des odeurs émises lors de la décomposition des corps, décrite dans les travaux de Becher en 1669 et de Féon en 1760 (Corbin, 2016). Dans la seconde moitié du XIXe siècle, l'essor de l'oto-rhino-laryngologie ou ORL (notamment grâce à la création de la rhinoscopie postérieure et le traitement des végétations adénoïdes) participa à en apprendre davantage sur le fonctionnement du nez humain. Vers la fin du XXe siècle, l'étude de l'odorat profita d'un nouvel engouement de la part de scientifiques avec l'essor de la biologie moléculaire, de l'imagerie médicale, et des techniques d'exploration modernes des cavités nasales.

Mais c'est en 2004 que l'étude de l'odorat atteignit sa consécration avec le double prix Nobel de physiologie et de médecine attribué à Linda Buck et Richard Axel, pour leurs travaux sur le fonctionnement des récepteurs olfactifs (cf. Figure1).

De nos jours, il reste encore beaucoup à apprendre sur l'odorat en raison de ses spécificités par rapport aux autres sens (notamment son organisation anatomofonctionnelle que nous développerons dans la suite de ce travail). Par ailleurs, l'étude de l'odorat, mais aussi de son déficit, est susceptible de nous en apprendre beaucoup sur le fonctionnement du cerveau. À travers son exploration, on espère ainsi en apprendre davantage sur le traitement des signaux chimiques, sur les mécanismes de compensation et de plasticité neuronale, mais également sur le fonctionnement de la mémoire et des émotions, qui sont très liées au système olfactif.



Figure 1. Prix Nobel 2004 de physiologie ou médecine attribué à Buck et Axel. En reconnaissance de leur découverte en 1991 de la famille de gènes des récepteurs olfactifs et des premiers niveaux de traitement de l'information par le système olfactif.
© the Nobel Foundation 2004
Calligraphe : Susan Duvnäs

1.1.3. L'Humain microsmate : vraiment ?

Depuis les travaux de Paul Broca jusqu'à nos jours, on a considéré que l'humain, par opposition aux animaux macrosmates (dont l'odorat est développé et primordial à la survie), était un microsmate ; c'est-à-dire qu'il appartenait à une espèce pour laquelle l'odorat est peu développé, du fait de son utilité moindre pour la survie. L'odorat n'aurait qu'une fonction primitive, qui a eu un rôle important lorsque l'humanité en était encore au stade des chasseurs-cueilleurs, mais qui est devenue obsolète pour l'homme « moderne » et qui a donc périclité avec l'évolution.

Les principaux arguments avancés pour justifier ce statut sont : 1/Chez l'Homme, les récepteurs olfactifs, des unités réceptrices aux odorants présentes dans la cavité nasale, sont moins diversifiés que chez d'autres mammifères comme le chien ou le rat. 2/Le volume du bulbe

olfactif, une structure cérébrale essentielle à l'olfaction, est particulièrement petit en proportion du volume total de l'encéphale chez l'Homme. 3/Nos performances olfactives sont en deçà de celles des autres mammifères et certaines tâches olfactives lui sont *a priori* impossibles (suivre une trace olfactive, reconnaître un congénère à l'odeur...). 4/L'odorat n'a peu, voire pas, d'influence sur notre mode de vie moderne. Cependant, ces arguments peuvent à l'heure actuelle tous être discutés et remis en cause.

Concernant les récepteurs (1/), il est certain qu'en considérant généralement qu'un gène dédié (gène olfactif) code pour un type de récepteur olfactif, l'homme souffre de la comparaison avec le chien ou le rat, qui possèdent tous deux plus de 1000 gènes olfactifs fonctionnels, alors que l'homme n'en possède que 387 (Parmentier et al., 1994; Zheng-Bradley et al., 2010). Pourtant cela représente environ 1 % des gènes fonctionnels, ce qui est largement plus que pour les photorécepteurs de la vision des couleurs, qui ne nécessitent que 3 gènes soit environ 0,009 % du génome fonctionnel (et donc environ 120 fois moins de gènes que pour le système de récepteurs olfactifs). Cependant, le nombre de récepteurs olfactifs humains est déjà suffisant pour reconnaître plus de 10 000 odorants différents. De récentes études ont remis en question ce nombre, souvent annoncé dans les précis de neurobiologie, et avancent même le nombre de mille milliards (Bushdid et al., 2014).

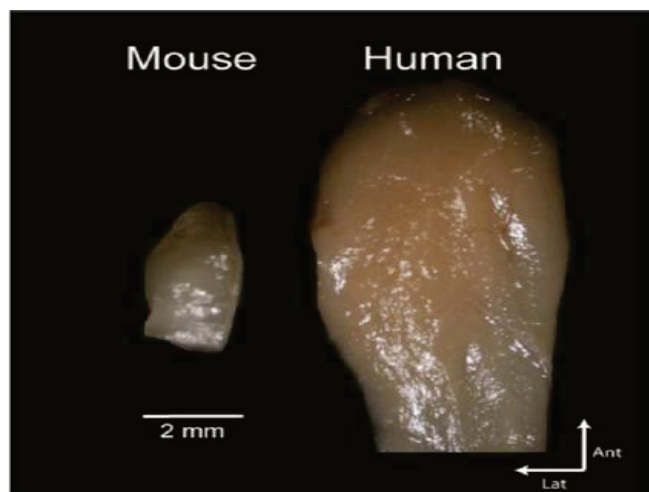


Figure 2. Comparaison absolue de la taille des bulbes olfactifs murin et humain.

Extrait de McGann (2017).

Concernant le volume du bulbe olfactif (2/), il convient de relativiser la supposée petite taille de cette structure par rapport à l'encéphale, car en volume absolu, le bulbe olfactif humain est bien plus gros que celui de la souris par exemple (cf. Figure 2). Durant l'évolution, le volume relatif du bulbe humain par rapport à l'encéphale n'a en fait pas diminué, mais ce sont simplement les autres structures corticales qui se sont élargies (McGann, 2017).

Au sein du bulbe olfactif, on trouve des structures appelées glomérules dans lesquelles le signal olfactif en provenance des récepteurs est concentré. Celles-ci sont en proportion bien plus

nombreuses chez l'homme que chez le rat (Maresh et al., 2008). Nous y reviendrons plus tard, mais cela traduit un traitement cortical du signal olfactif au moins aussi complexe et détaillé chez l'homme que chez les autres mammifères. Cette complexité de traitement est en particulier liée à l'implication de structures corticales bien plus développées chez l'Homme, comme le cortex orbitofrontal (Sarafoleanu et al., 2009).

Concernant les performances olfactives (3/), si l'on prend en compte l'affinité de chaque espèce pour certaines odeurs caractéristiques de son mode de vie, on peut mesurer des performances olfactives équivalentes voire supérieures chez l'Homme (par exemple, lorsqu'il s'agit de déceler les différents arômes d'un bon vin). De la même façon, des chercheurs ont prouvé que l'Homme était capable de suivre une piste olfactive (Porter et al., 2007) dès lors que l'odeur choisie est adéquate (dans cet exemple, celle du chocolat) ou de discerner, dès la naissance, l'odeur de leur mère parmi celles d'autres femmes (Schaal et al., 2009)

Enfin (4/), on peut aujourd'hui affirmer que l'odorat influence notre vie de tous les jours même si cela n'est pas toujours perceptible. La perception des odorants peut affecter notre physiologie (Stern and McClintock, 1998), nos rapports sociaux (Wudarczyk et al., 2015), l'attention portée à notre hygiène (Schleidt, 1980), notre comportement alimentaire (Soria-Gómez et al., 2014), etc. Nous détaillerons dans la suite de ce travail ces influences, ainsi que les conséquences d'une vie sans odorat afin de mieux saisir encore l'importance de ce sens sur la qualité de vie et le bien-être de l'individu.

L'odorat est souvent considéré comme n'étant pas primordial par la majorité des personnes. Si on le compare aux autres sens, les grandes avancées scientifiques dans sa compréhension ne se sont faites que très récemment, par manque d'intérêt et de moyens techniques. Pourtant, il est réducteur de considérer l'odorat et le système olfactif humain comme sous-développé, sans avoir pris en compte sa spécificité anatomofonctionnelle. Nous verrons à quel point ce sens est en fait primordial et que, loin de nous rabaisser à notre condition d'animal, il contribue en fait à la spécificité de l'espèce humaine.

1.2. Les fonctions de l'odorat

1.2.1. Les fonctions d'attraction et d'évitement

Dans le règne animal, l'odorat est un sens essentiel à la survie, car il permet d'interagir avec l'environnement et génère des perceptions (conscientes ou non), suivies de réactions adaptées aux situations rencontrées. En particulier, une odeur plaisante est généralement associée à une récompense (alimentaire ou sexuelle) et engendra un comportement d'approche. A l'inverse, une odeur déplaisante, généralement associée à une menace plus ou moins imminente pour la survie (nourriture avariée, prédateurs) engendra presque systématiquement un comportement de fuite ou de défense.

Dans la revue de questions de Stevenson (2010), l'auteur classe les différents rôles de l'odorat chez l'animal et chez l'Homme en 3 grandes catégories de fonctions adaptatives, essentielles à la survie : 1/La fonction d'ingestion où l'odorat permet à l'individu de détecter et d'identifier une source de nourriture pour l'ingérer ou non. 2/La fonction de détection du danger qui permet d'identifier des dangers potentiels (prédateurs ou poison) pour pouvoir les éviter. 3/Les fonctions de communication sociale qui permet de localiser ses congénères et d'interagir avec eux.

Concernant le rôle de l'odorat dans l'**ingestion** (1/), l'odorat permet dans un premier lieu de localiser et d'évaluer la comestibilité de la source alimentaire. Chez les animaux, cela est essentiel pour localiser les sources de nourriture et évaluer si ces dernières ne sont pas dangereuses à ingérer. Cependant, l'homme utilise effectivement sa faculté à sentir pour évaluer la comestibilité d'un aliment ou d'un breuvage avant ingestion (Demattè et al., 2014). Un arôme peut ainsi déclencher des réactions émotionnelles et même des réponses motrices viscérales traduisant l'appétence pour un plat (salivation ou augmentation de la mobilité gastrique, Proserpio et al., 2017) ou le rejet de ce plat (ballonnements, écœurements; Leboucq et al., 2013). L'odeur est aussi une composante essentielle de la flaveur d'un aliment ou d'une boisson (Small and Prescott, 2005). Ainsi, en comparant les attentes provenant des indices visuels et olfactifs avec les composantes de la flaveur perçue (de Wijk et al., 2004), l'organisme peut rejeter la nourriture pour éviter l'empoisonnement. Ensemble, le goût et l'odorat sont à la base du plaisir ressenti pendant l'alimentation (Islam et al., 2015) et participent à la régulation de l'appétit et de la satiété (Yeomans, 2006). En conséquence, les odeurs ont une influence sur la quantité de

nourriture consommée (Soria-Gómez et al., 2014) et participent donc indirectement à la prise de poids.

Concernant son rôle dans la **détection du danger** (2/), l'odorat permet à l'individu de percevoir dans son environnement des indices olfactifs qui témoignent d'un danger potentiel de nature biologique (prédateurs, pathogènes...) ou non biologique (feu, gaz, poison...). Cela déclenchera alors des réactions physiologiques et comportementales (fuite, peur, anxiété, activation du système immunitaire) (Strous and Shoenfeld, 2006; Mujica-Parodi et al., 2009; Olsson et al., 2014; Mutic et al., 2016). Par exemple, l'Homme est capable de détecter et d'évaluer des composés négativement et de les éviter parce qu'ils sont associés à des dégradations organiques et donc à une menace (Stevenson, 2010) .

Enfin, concernant le rôle de l'odorat **dans les relations sociales** (3/) (on parlera alors de communication chimique), les odeurs modulent des comportements interindividuels. Chez la souris, qui est un modèle d'étude de l'olfaction très utilisé (voir Encadré n° 1), l'odorat permet entre autres d'identifier un partenaire sexuel, de distinguer son sexe, et d'identifier son statut social et reproducteur (période la plus propice) (Keller et al., 2008; Stowers et al., 2002). Chez la souris, les odeurs ont également une influence sur le comportement sexuel en le favorisant à travers des réponses hormonales (Edwards and Burge, 1973). C'est possible notamment grâce à un système particulier, le système olfactif accessoire (voir Encadré n° 1).

Encadré n° 1 : Le modèle murin de l'olfaction

La souris grise, ou *mus musculus*, est un modèle d'étude privilégié lorsqu'on s'intéresse à l'olfaction. Les raisons à cela sont que le fonctionnement de son système olfactif est très proche de celui de l'Homme et que les gènes des récepteurs olfactifs présentent une forte homologie entre les deux espèces (Lane et al., 2001). De plus, le comportement sociable de la souris est majoritairement dépendant de son odorat ce qui en fait un modèle d'étude comportemental de choix.

Chez la souris, mais également chez un grand nombre de mammifères, on peut identifier 2 systèmes olfactifs capables de traiter les signaux chimiques prévenants de l'environnement : 1/le système olfactif principal, chargé de détecter et identifier les signaux chimiques de l'environnement à partir des récepteurs olfactifs contenus dans la cavité nasale ; 2/le système olfactif accessoire dont les afférences sensorielles se trouvent dans l'organe voméronasal, et qui induit des comportements propres à la communication chimique (attachement familial, approche sexuelle, agressivité...).

Il a également été montré que l'odorat influençait la prise lactée chez le nourrisson. Chez le lapin en particulier, si les nouveau-nés n'ont aucun repère olfactif, ils ne peuvent pas localiser les mamelles de leur mère et finissent par mourir de faim (Hudson and Distel, 1983). Cette importance des stimuli olfactifs pour l'allaitement et la communication mère-enfant semble très conservée chez les mammifères (Schaal et al., 2009) dont l'Homme (Raimbault et al., 2007) .

Chez l'homme, le système accessoire est absent, mais cela ne signifie pas que les comportements interindividuels ne peuvent être influencés par des stimuli olfactifs traités par le système principal (Brennan and Zufall, 2006). On peut identifier au moins 4 façons dont les odeurs influencent nos relations sociales : 1/Certains composés odorants issus du corps humain seraient capables d'induire une modification du cycle menstruel (Stern and McClintock, 1998) ou encore de l'état hormonal de l'individu qui les perçoit (Preti et al., 2003; Wysocki and Preti, 2004). 2/Certaines molécules sécrétées par le corps humain pourraient influencer nos choix de partenaires sexuels (Ober et al., 1997; Kromer et al., 2016) ou tout du moins être perçues différemment selon le phénotype immunitaire de l'émetteur (les odeurs corporelles provenant d'un individu au système HLA différent sera perçu plus agréable). 3/Certaines molécules odorantes émises pendant la gestation conditionnent l'attachement ou du moins la reconnaissance des nouveau-nés pour l'odeur de leur mère, immédiatement après leur naissance (Varendi and Porter, 2007). 4/L'Homme est capable de percevoir dans l'odeur corporelle d'un congénère des informations sur son âge, son état émotionnel et son état de santé général (Ferdenzi et al., 2017), pouvant ainsi induire des comportements d'évitement, d'activation du système immunitaire (Olsson et al., 2014) ou de contagion émotionnelle (de Groot et al., 2012).

1.2.2. Autres spécificités chez l'homme, espèce tournée vers esthétisme : l'odorat pour notre plaisir et notre bien-être

Pour l'Homme, qui est une espèce très centrée sur le visuel, et encore davantage dans nos sociétés modernes, il est parfois difficile de se rendre compte au quotidien de l'importance de l'odorat. Pourtant, au-delà des fonctions essentielles de l'odorat décrites par Stevenson (2010), notre espèce a également développé une relation très particulière avec son odorat, et qui contribue à notre bien-être.

Sans qu'il y ait de finalité biologique, l'humanité a très tôt élaboré et utilisé des parfums agréables (corporel ou d'ambiance ; on en trouve des traces dès 7000 av. J.-C.) ou créer des

variétés de plantes odorantes (fleurs, aromates). Si l'on peut imaginer que l'utilisation de ces parfums peut avoir une finalité lorsqu'il s'agit de séduire (une mauvaise odeur étant peu attractive), il semble que le fait de porter du parfum ait pu également être un marqueur de statut social (les parfums étant pendant longtemps réservés à la noblesse). Quant à l'utilisation de parfums ou à la culture de plantes odorantes pour le plaisir personnel, on peut avancer l'idée qu'avec les progrès de la médecine, et l'amélioration de notre confort, l'homme a évolué au-delà de ses seuls besoins primordiaux (nourriture, reproduction, détection du danger) pour se constituer des besoins plus accessoires, davantage portés sur l'hédonisme. Ainsi, au-delà de la fonction adaptative de détection du danger, le caractère agréable d'un parfum n'aura pour autre but que de susciter un bien-être ou un état émotionnel plaisant à son utilisateur.

De plus, l'effet positif de certains odorants a été démontré, comme des effets bénéfiques sur l'état physiologique (stress, anxiété, relaxation) (Komiya et al., 2006), sur le système nerveux autonome (Bensafi et al., 2002; Matsunaga et al., 2011) mais également sur certains traitements cognitifs (Johnson, 2011) comme l'apprentissage (Rasch et al., 2007), l'attention (Michael, 2003), la mémoire (Rodionova and Minor, 2017).

Une autre preuve que l'Homme a des liens très particuliers avec son odorat est l'importance des odorants dans des domaines très spécifiques tels que la spiritualité, la méditation (encens, vapeurs odorantes), ou encore l'art. Dans ce dernier cas, on peut faire référence à l'ouvrage « Le parfum » de Patrick Süskind, à la peinture, avec le tableau « The Sense of Smell » de Philippe Mercier (cf. Figure 3), ou encore à la composition de parfums sophistiqués, parfois élevés au rang d'œuvre artistique par des créateurs très célèbres comme Jean-Claude Ellena.

En résumé, la valeur hédonique que nous accordons aux odeurs et les activités ludiques ou spirituelles auxquelles elles sont associées nous apportent beaucoup et contribuent à notre bien-être. De fait, si l'on perd l'odorat, ce n'est donc pas seulement notre sécurité ou notre santé (fonction adaptative) qui risque d'être affectée, mais aussi notre équilibre émotionnel. Mais avant de nous attarder sur ce déficit, nous allons détailler l'organisation anatomo-fonctionnelle du sens olfactif pour comprendre les différents niveaux de perturbation possible et la spécificité de ce sens par rapport aux autres modalités sensorielles.



Figure 3.
Représentation du
tableau de Philippe
Mercier, « The Sense
of Smell », 1689. Yale
Center for British Art,
Collection Paul
Mellon.

1.3. L'organisation anatomofonctionnelle du système olfactif

1.3.1. La fosse nasale et la nature des composés olfactifs

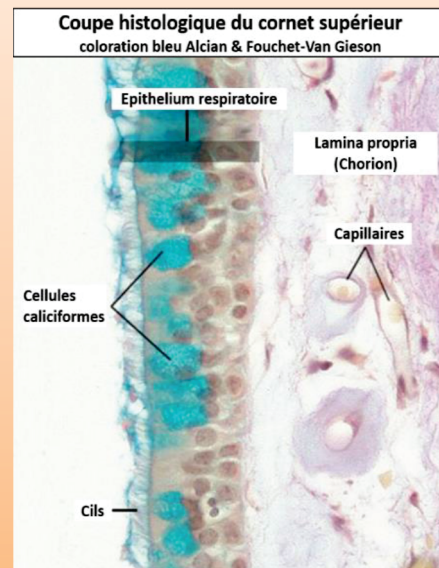
L'Homme possède 2 cavités nasales, séparées par la cloison nasale. À l'intérieur de chacune, on trouve des renflements de cartilage, les 3 cornets nasaux (inférieur, moyen et supérieur) qui ont un rôle dans le réchauffement et la circulation de l'air (cf. Encadré n° 2). Ces cavités communiquent avec les sinus, les voies respiratoires, et le canal lacrymal. Les cavités nasales forment une enceinte protégée dans laquelle l'air inspiré au niveau des narines circule et transporte les molécules odorantes jusqu'à la zone ethmoïdale. Celle-ci est située sur la voute de la cavité nasale, en position médiane de l'axe antéro-postérieur. Elle est formée de la lame criblée ethmoïdale, une structure osseuse de 3 à 4 mm d'épaisseur, au travers de laquelle passent les axones non myélinisés de millions de neurones sensoriels olfactifs. Ces neurones olfactifs sont organisés en couche pseudostratifiée de cellules conjointes, l'épithélium olfactif. Ces derniers captent les molécules odorantes grâce aux récepteurs qu'ils possèdent sur leur membrane et réalisent la transduction du signal chimique en signal électrique (potentiel d'action), interprétable dans les structures corticales.

La cavité nasale et donc aussi l'épithélium olfactif sont recouverts d'un mucus, capable d'emprisonner et de neutraliser les particules potentiellement dangereuses (polluants aéroportés, allergènes, microorganismes, substances dangereuses). À la suite d'une agression (inflammation due à un rhume par exemple), ce mucus peut s'épaissir et altérer les capacités olfactives. L'ensemble constitué de l'épithélium et du mucus est appelé muqueuse nasale.

Encadré n° 2 : L'épithélium respiratoire et sa fonction de protection

La cavité nasale est recouverte d'un épithélium spécifique, sans neurone, l'épithélium respiratoire. À l'aspect pseudostratifié, cet épithélium permet le réchauffement et l'humidification de l'air et assure une fonction de protection, car il contient notamment les cellules caliciformes qui sécrètent le mucus nasal.

Image extraite de Hill (2018).



Une molécule, pour être odorante (détectée par le système olfactif), doit être suffisamment volatile pour être aéroportée et pouvoir ainsi atteindre l'épithélium olfactif en concentration suffisante (concentration minimale qui dépend de la nature de la molécule) pour induire un signal olfactif. Le transport, par flairage, des molécules odorantes au niveau des narines jusqu'à l'épithélium olfactif au travers de la cavité nasale constitue ce que l'on désigne comme la voie orthonasale de l'olfaction. Cependant, il existe une autre voie : la voie rétronasale, qui désigne le transport, à travers la cavité buccale, des molécules odorantes issues de la mastication des aliments pour finalement rejoindre l'épithélium olfactif (cf. Figure 4).

Il faut souligner que toutes les molécules volatiles ne sont pas forcément détectables par le système olfactif (ou trigéminal), et doivent obéir à certaines conditions en termes de propriétés physico-chimiques pour interagir avec les récepteurs portés par les neurones olfactifs. La molécule doit ainsi être soluble dans l'eau, avoir un poids moléculaire compris entre 26 et 400 Da (Mori and Yoshihara, 1995), une faible polarité, une pression de vapeur saturante et un caractère lipophile élevé (Meierhenrich et al., 2005). Cela assure le transport aérien (qui peut subir des variations de flux d'air dans la cavité nasale, cf. Encadré n°4) des molécules à travers la cavité nasale, pour atteindre le mucus olfactif recouvrant l'épithélium olfactif. Là, elles seront prises en charge par des protéines appelées OBPs (odorant-binding proteins) qui les accompagneront jusqu'aux récepteurs olfactifs (Archunan, 2018).

Encadré n°4 : Le cycle nasal

Le flux d'air dans la cavité nasale influence directement le nombre, ainsi que la vitesse de molécules qui sont détectées par l'épithélium olfactif. Or, il existe un phénomène de congestion et de décongestion des 2 fosses nasales qui s'alternent l'une et l'autre, provoquant un flux d'air plus élevé dans une narine, puis dans l'autre selon un cycle nommé le cycle nasal. Les fonctions d'un tel cycle sont encore peu claires, mais il a été avancé qu'il pourrait s'agir d'une fonction de protection, ou d'optimisation des flux pour une meilleure détection des odorants (Kahana-Zweig et al., 2016).

1.3.2. L'épithélium olfactif

Les neurones olfactifs qui constituent l'épithélium olfactif sont des cellules bipolaires. Elles donnent naissance sur leur face apicale à une dendrite en forme de bouton au contact de la cavité nasale, de laquelle partent des microvilli (protrusion de la membrane cellulaire, 5 à 20 par neurone) : les cils olfactifs. La membrane cellulaire de ces derniers contient des protéines à 7 domaines transmembranaires, les récepteurs olfactifs, dont les motifs de liaisons affleurent à la surface de la membrane, et sont capables de reconnaître et de lier les molécules odorantes. Une fois fixées aux récepteurs, les molécules odorantes déclenchent une cascade de réactions enzymatiques menant à la dépolarisation de la membrane et à la naissance du potentiel d'action, qui sera propagé par le corps cellulaire (localisé dans l'épithélium). Ce potentiel d'action est propagé jusqu'à l'extrémité de l'axone (localisé au-delà de la lame criblée), réalisant ainsi la transduction du signal chimique en signal électrique (Fleischer, 2009; Meierhenrich et al., 2005; Purves, 2004). On estime que le nombre de neurones dans la muqueuse olfactive humaine est

de l'ordre de cinq millions ; ils ont pour spécificité de n'exprimer qu'un seul type de récepteur par neurone, chaque récepteur étant codé par un des (presque 400) gènes olfactifs (voir paragraphe 1.1.3). Il existe également un certain nombre de pseudogènes, vraisemblablement inactivés en absence de pression sélective. Cela constitue le codage génétique de l'olfaction (voir encadré n° 5).

Encadré n°5 : Gènes, récepteurs olfactifs, sensibilité individuelle et anosmie spécifique

Les gènes olfactifs ont été découverts dans un premier temps en recherchant les protéines ayant des domaines transmembranaires qui interagissaient avec la protéine G, en utilisant de l'ADNc (complémentaire du brin d'ADN codant, épissé de ses introns) (Zhang et al., 2007). Finalement, la famille des gènes codant pour les récepteurs olfactifs (OR) a été mise en évidence. Les OR sont généralement situés à proximité les uns des autres (chromosomes 17 et 19), favorisant les « crossing over » et donc la variabilité génétique.

Ces gènes fonctionnels, bien qu'en nombre limité chez l'Homme, sont associés à un très fort polymorphisme. Cela se traduit par de nombreux allèles pour chaque gène et donc des récepteurs olfactifs différents d'un individu à l'autre (Pernollet et al., 2006) au niveau des domaines transmembranaires III, IV, V et VI en particulier. De plus, des phénomènes de modification épigénétique en réponse à des conditions environnementales, culturelles, etc. ont été observés pour ces gènes (Clowney et al., 2012 ; Magklara et al., 2011 ; Rodriguez, 2013) augmentant encore la diversité de ces récepteurs. Ainsi, deux personnes ne détecteront pas les odorants avec exactement le même lot de récepteurs olfactifs et en conséquence ne sentiront pas vraiment de la même manière.

Cela peut expliquer en partie la variabilité des perceptions olfactives que l'on observe selon les individus ainsi que certains cas d'anosmie spécifique, c'est-à-dire de cas où l'individu possède un odorat fonctionnel, mais ne peut détecter un odorant en particulier parce qu'il ne possède pas le ou les récepteurs olfactifs impliqués dans sa détection.

Le système de reconnaissance des molécules odorantes repose sur un code combinatoire entre la molécule et les récepteurs qui la lient selon 2 spécificités : 1/Chaque type de récepteur est capable de reconnaître plusieurs motifs moléculaires. 2/Un motif moléculaire donné peut être reconnu par plusieurs récepteurs, et donc plusieurs récepteurs peuvent fixer la même molécule si sa conformation spatiale le permet (Malnic et al., 1999). Le signal olfactif transmis dépendra alors du nombre et de la nature des récepteurs qui ont lié la molécule (Mainland et al., 2015) (cf. Figure 5).

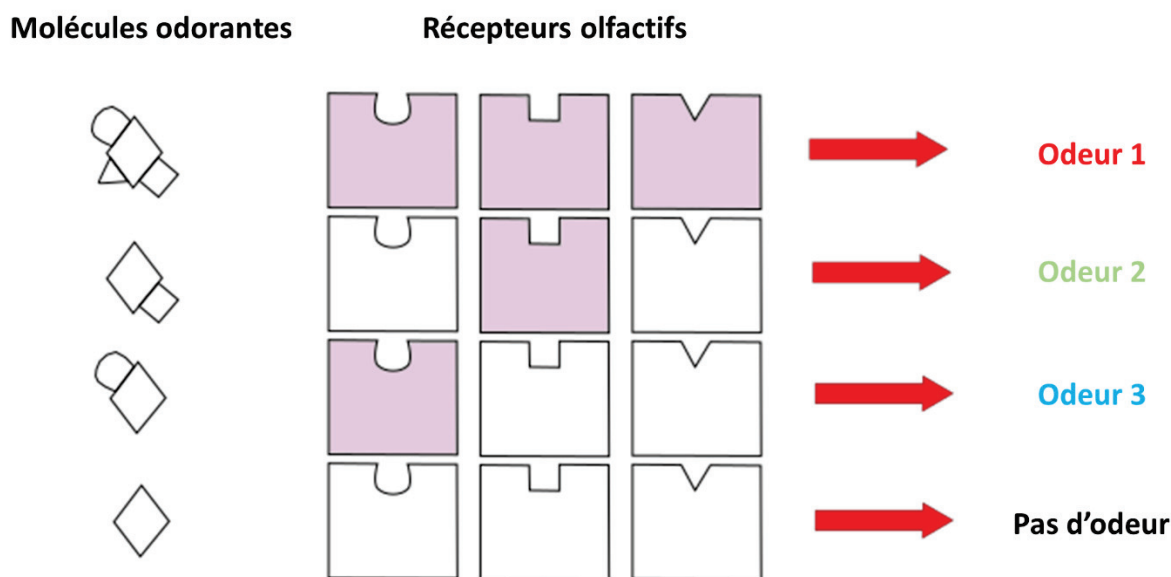


Figure 5. Illustration du code combinatoire des récepteurs olfactifs. Plusieurs récepteurs peuvent reconnaître la même molécule, et plusieurs molécules peuvent être reconnues par le même récepteur. *Inspiré de Malnic et al. (1999).*

Des molécules très similaires peuvent ainsi recruter un nombre de récepteurs très différents, du fait de leur conformation spatiale ou des groupements fonctionnels qu'ils possèdent, et engendrer une réponse très différente. C'est le cas du D-limonène qui évoque l'orange et de son énantiomère (chaque molécule est l'image miroir de l'autre) le L-limonène qui évoque l'odeur de térébenthine. De la même manière, deux molécules d'origine très différentes peuvent évoquer des odeurs similaires si elles se lient aux mêmes récepteurs.

Dans l'épithélium olfactif, on trouve également 3 autres types de structures cellulaires (cf. Figure 6) : 1/Les cellules de soutien ou cellules sustentaculaires. Ces dernières peuvent produire des enzymes (EMX), capables de neutraliser chimiquement des xénobiotiques, des molécules chimiques polluantes et parfois toxiques pour l'organisme (Sammata and McClintock, 2010).

2/Les cellules basales dont la différenciation permet le renouvellement des neurones olfactifs.

3/Les cellules constituant les glandes sécrétrices de mucus (glande de Bowman).

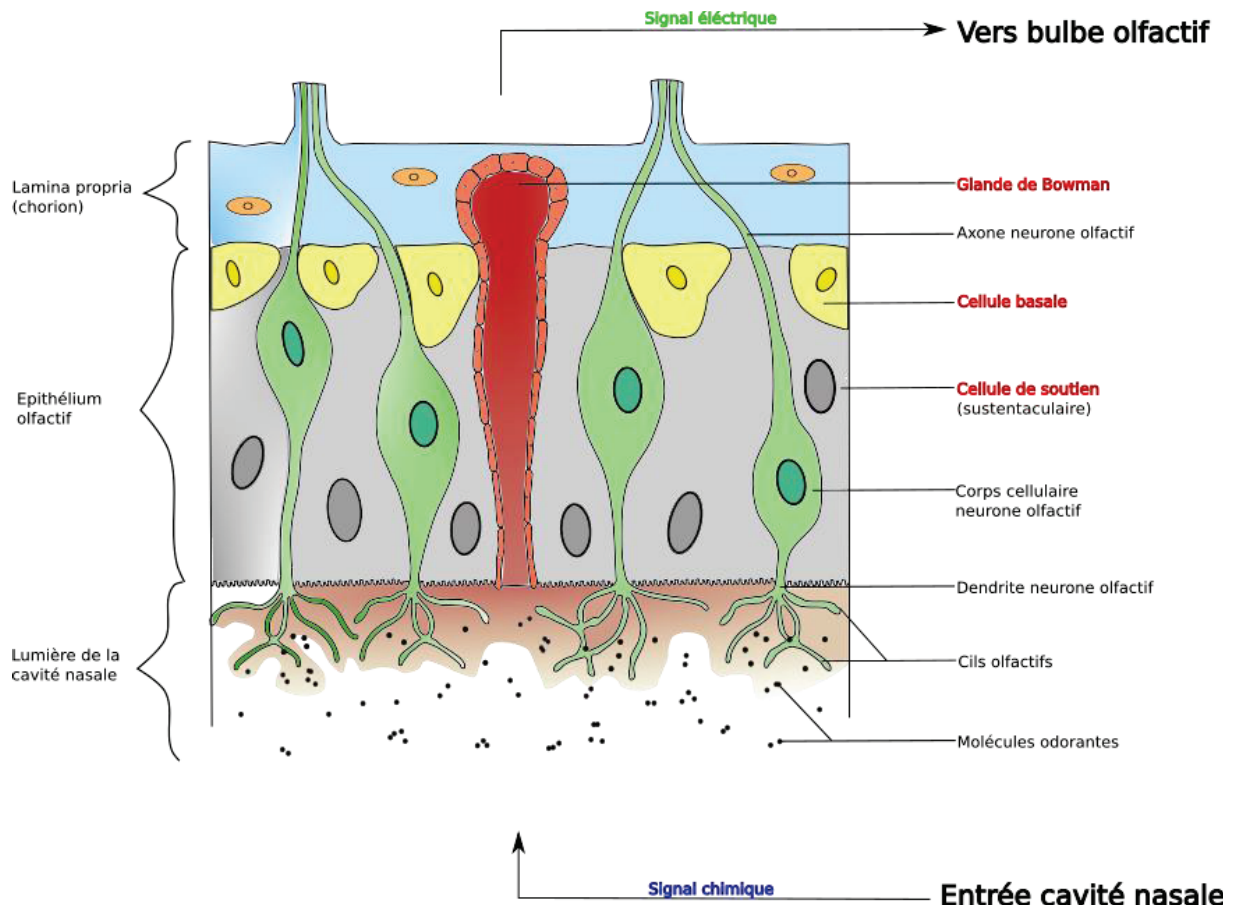


Figure 6. Histologie de l'épithélium olfactif. Adapté de *Encyclopaedia Britannica*(2009).

Une fois le signal olfactif chimique transformé en signal électrique au niveau de l'épithélium, ce dernier est alors propagé le long des axones des neurones olfactifs au travers de la lame criblée jusqu'au bulbe olfactif.

1.3.3. Le Bulbe olfactif et le codage de l'information olfactive

Le bulbe olfactif est le premier relai cérébral du nerf olfactif (nerf crânien I), c'est-à-dire de l'ensemble des axones démyélinisés des neurones olfactifs. Il est positionné sur la lame criblée, dans la fosse crânienne antérieure, et juxtaposé au gyrus rectus du lobe frontal. Chez l'Homme, le bulbe olfactif est une structure aplatie de 1 cm de long dans laquelle les neurones olfactifs forment des synapses avec les dendrites des cellules mitrales, qui propagent ensuite le signal olfactif dans d'autres aires du cortex. La jonction des axones de neurones olfactifs possédant le

même type de récepteur olfactif et de dendrites de cellules mitrales est délimitée par des cellules périglomérulaires, le tout formant une structure sphérique appelée glomérule (cf. Figure 7). On estime que le nombre de glomérules chez l'homme est environ 16 fois plus grand que le nombre de types différents de récepteurs olfactifs (Maresh et al., 2008). Cela fait donc potentiellement 16 glomérules par type de récepteurs, ce qui est beaucoup plus en proportion que chez la souris (2 glomérules pour 1 type de récepteur). L'origine de cette différence de proportion n'est pas encore élucidée. Il pourrait s'agir d'une particularité spécifique à l'être humain qui influence le traitement de l'information olfactive ou cela pourrait être la conséquence de la plus grande variabilité de stimulations olfactives rencontrée par les sujets humains, comparé à celle d'animaux élevés en laboratoire.

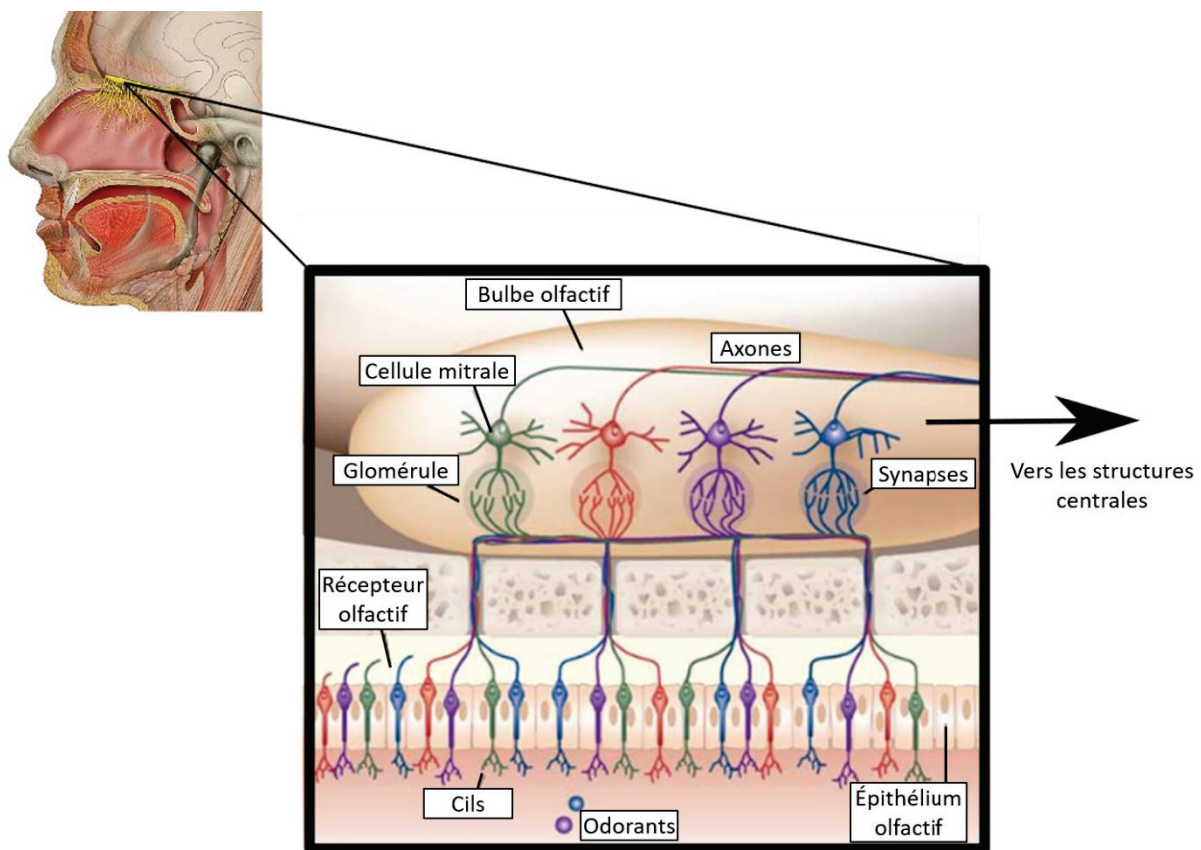


Figure 7. Organisation du bulbe olfactif. Les axones de chaque type de neurone olfactif forment des synapses avec les dendrites des cellules mitrales, formant un glomérule. L'information est ensuite envoyée vers les structures centrales responsables du traitement olfactif, tel que le cortex piriforme (cortex olfactif primaire).

Adapté de Bomback et Raff (2011).

Le bulbe olfactif est la première structure cérébrale qui reçoit le potentiel d'action olfactif, mais à la lumière des études menées sur l'animal, il pourrait ainsi être la première unité codante qui permet de discriminer des odorants. Selon cette hypothèse, la dynamique d'activation des glomérules au niveau du bulbe pourrait entraîner des différences de traitement (afférences différentes) selon le nombre et la nature des glomérules activés par l'odorant (Olofsson, 2014). Ainsi, le bulbe olfactif représenterait l'information olfactive d'un odorant par une combinaison unique d'activations glomérulaires, avec une composante temporelle. De plus, le bulbe olfactif n'est pas qu'un simple concentrateur de flux olfactif afférent puisqu'il reçoit également des signaux centrifuges de la part du cortex piriforme et des systèmes noradrénergique (qui participe à la plasticité et à l'apprentissage), sérotoninergique et cholinergique (mémoire à court terme).

1.3.4. Structures centrales : anatomie et fonctions principales des aires olfactives supérieures

Le cortex olfactif primaire

Afin d'identifier les structures cérébrales responsables des différents niveaux de traitements de l'information olfactive, les techniques modernes d'imagerie (IRMf et IRM-TEP, entre autres) ont permis de localiser l'activité neuronale spécifique en réponse à un stimulus olfactif. Ces techniques ont permis d'étudier le caractère spécifique de patterns d'activation selon des propriétés perceptives de ce stimulus (hédonicité, familiarité, identification...), et de montrer que le système olfactif est le seul système sensoriel qui ne passe pas par un relais thalamique pour recueillir et traiter les informations périphériques sensorielles. Selon certains, l'équivalence d'un tel relais se situerait au niveau du bulbe olfactif (Kay and Sherman, 2007), à une seule synapse des neurones récepteurs.

Les axones des cellules mitrales du bulbe olfactif se projettent via les tractus olfactifs (dans le quatrième sillon frontal aussi appelé sillon olfactif) vers différentes aires corticales et sous corticales, que l'on désigne généralement comme le **cortex olfactif primaire**. De là, de nombreuses projections permettent d'atteindre les aires responsables des niveaux de traitement plus complexe de l'information olfactive, que l'on désigne sous le terme de **cortex olfactif secondaire** (cf. Figure 8A). À l'issue de cet ensemble de traitements, une perception de l'« objet olfactif », ou « percept olfactif », est construite.

L'une des aires les plus importantes du cortex olfactif primaire (c'est-à-dire où se projette directement le bulbe olfactif) est le **cortex piriforme** (cf. Figure 8B). Celui-ci joue en effet un rôle essentiel dans le traitement olfactif puisqu'à ce niveau se produisent des traitements complexes de l'information olfactive : alors que sa portion antérieure coderait les attributs chimiques des odorants (Gottfried et al., 2006), sa portion postérieure serait le siège d'une représentation olfactive basée sur les traits perceptifs de l'odeur (Plailly et al., 2005; Gottfried, 2010; Fournel et al., 2017).

On peut citer parmi les autres structures du cortex olfactif primaire le **noyau olfactif antérieur** et le **tubercule olfactif** (impliqué dans le système de récompense). Les fonctions de ces derniers dans le traitement de l'information olfactive sont encore mal connues. Cependant, chez l'animal, des études suggèrent un rôle du tubercule olfactif dans l'apprentissage des préférences olfactives, la discrimination des odeurs et l'intégration multisensorielle (Wesson and Wilson, 2010). Une autre structure souvent citée comme appartenant au cortex olfactif primaire est l'**amygdale** (ou une partie de cette dernière). L'amygdale semble coder pour l'intensité du stimulus olfactif (Anderson et al., 2003) et pourrait également être, en parallèle du cortex piriforme postérieur, impliquée dans le codage de la saillance émotionnelle de l'objet olfactif (Dolan and Vuilleumier, 2003; Winston, 2005). Enfin, le cortex olfactif primaire est également composé du **cortex entorhinal**, lieu de traitements cognitifs complexes comme la consolidation de la mémoire déclarative. Celui-ci pourrait être impliqué dans les processus d'attentes perceptives olfactives (Kay and Freeman, 1998; Wilson et al., 2014). Depuis cette structure, le signal olfactif est alors transmis à l'**hippocampe**.

Le cortex olfactif secondaire

Des structures du cortex olfactif primaire partent les afférences qui transmettront le signal olfactif vers des niveaux de traitement de plus haut niveau dans les structures du cortex olfactif secondaire.

On identifie parmi elles le **cortex orbitofrontal** où l'on trouve la majorité des projections du cortex piriforme. Celui-ci est considéré comme le principal centre de traitement cognitif du signal olfactif : c'est à ce niveau de traitement que sont codées de nombreuses caractéristiques du percept olfactif. On y a ainsi mis en évidence un codage de l'information multisensorielle (chimique ou non) (Rolls and Baylis, 1994; Gottfried and Dolan, 2003; Gottfried and Zald, 2005), mais également un codage de la familiarité (Royet et al., 2001), de l'hédonicité (Rolls et al., 2003), de la tonalité affective de l'odeur associée à un souvenir (Watanabe et al., 2018).

Enfin, on y a également mis en évidence des activités reflétant la modulation du percept par l'information lexico-sémantique (de Araujo et al., 2005) ou encore par l'attention portée à l'objet olfactif (Li et al., 2010).

Le traitement cortical du signal olfactif repose sur d'autres aires qui reçoivent les projections du cortex olfactif primaire. Pour n'en citer qu'une : l'**insula** est impliquée dans l'identification (Qureshy et al., 2000) et la comestibilité de la source odorante (Veldhuizen et al., 2010), ou encore la valence de l'odeur (Sorokowska et al., 2016).

Autres structures impliquées dans le traitement de l'information olfactive

Enfin, le traitement du signal olfactif implique d'autres structures cérébrales, sous-corticales. Tout d'abord, l'**hippocampe**, qui joue un rôle important dans la mémoire et la régulation des émotions. On trouve des projections latérales du bulbe olfactif sur les noyaux de l'**habenula** et de l'**hypothalamus** (partie du système limbique), qui ont tous deux pour fonction, entre autres, de générer la salivation, la nausée ou même des contractions gastro-intestinales en fonction de la valence de l'odeur (Leboucq et al., 2013). De l'hypothalamus, le signal peut également atteindre l'**aire tegmentale ventrale**, impliquée dans le système de récompense. Enfin, on trouve le **thalamus**, qui est impliqué dans l'attention à l'odeur (Plailly et al., 2008; Sorokowska et al., 2016). Bien entendu, certaines de ces aires interagissent entre elles par des voies centripètes, mais aussi centrifuges (le thalamus et l'insula projettent dans le cortex orbitofrontal qui se projette également dans ces deux structures). Ce sont toutes ces structures, et bien d'autres que nous n'avons pas évoquées ici, qui, en interagissant entre elles (cf. Figure 8C), permettent la constitution de l'odeur avec toutes ses dimensions (sensorielles, émotionnelles, évocatrice, etc.).

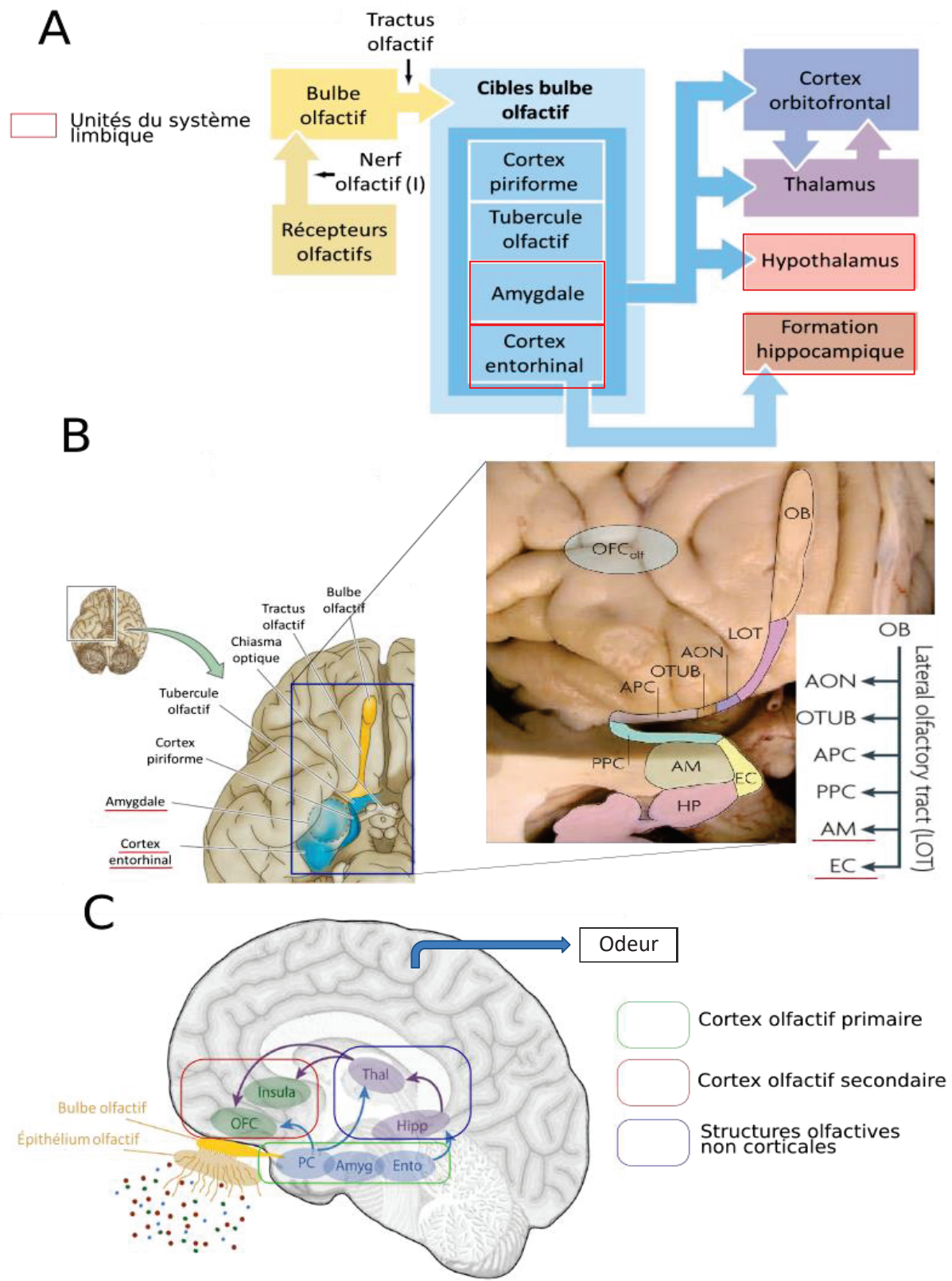


Figure 8. Structures centrales impliquées dans le traitement du signal olfactif.

A. Diagramme du processus de traitement du signal olfactif. Encadrées en rouge, les structures impliquées dans le système limbique. *Adapté de Purves (2004).*

B. Anatomie des structures du système olfactif. Bulbe olfactif (OB), Tractus olfactif latéral (LOT), Noyau olfactif antérieur (AON), Tubercule olfactif (OTUB), Cortex piriforme antérieur (APC), Cortex piriforme postérieur (PPC), Amygdale (AM), Cortex entorhinal (EC), Hippocampe (HP), Cortex orbitofrontal (OFColf). Ne sont pas représentés ici le Thalamus, l'Insula, l'Hypothalamus et l'Aire tegmentale ventrale. *Adapté de Gottfried (2010 b).*

C. Schéma récapitulatif du système olfactif et de son organisation en vue sagittale. Les encadrés récapitulent l'appartenance de ces structures aux cortex olfactifs primaire, secondaire ou aux structures non corticales. *Adapté de Saive et al. (2014a).*

Comme nous venons de le voir, la perception olfactive implique différents niveaux de traitement dans des structures qui peuvent interagir entre elles. En particulier, on retiendra les liens privilégiés entre le système olfactif et le système limbique (hippocampe, amygdale, hypothalamus), centre de la mémoire et des émotions. À cette complexité de traitement s'ajoutent des sources de variabilité intra et interindividuelles qui modulent la perception olfactive. Ces variations participent à la grande variété des percepts olfactifs et contribuent à l'étendue du spectre des capacités olfactives humaines, celui-ci pouvant s'étendre de l'hyperosmie (odorat surdéveloppé) à la dysosmie (odorat dégradé) à laquelle nous allons nous intéresser tout particulièrement dans la suite de ce travail.

1.4. La variabilité intra et inter individuelle du percept olfactif

1.4.1. Variabilité intra-individuelle

Pour une même stimulation olfactive, chaque perception peut être différente, du fait de facteurs (détaillés ci-après) qui modifient la manière dont l'individu reçoit et traite le signal olfactif.

Interactions cross-modales

Pour toute perception sensorielle, et la perception olfactive ne fait pas exception, il est difficile d'étudier la perception d'un stimulus de manière isolée. De nombreuses interactions multimodales (via des signaux provenant d'autres systèmes sensoriels) contribuent au percept

final comme c'est le cas avec les interférences sonores sur la perception visuelle (Chen and Spence, 2011). De la même manière, de nombreuses interactions entre le système olfactif et les autres systèmes sensoriels ont été mises en évidence (Gilbert et al., 1996; Osterbauer, 2005; Sakai, 2005; Robinson et al., 2013; Höchenberger et al., 2015). Ces interactions sont susceptibles de modifier la perception du stimulus olfactif. D'un point de vue quantitatif, elles peuvent être facilitantes (meilleure sensibilité olfactive, hausse de l'intensité perçue, etc.) ou au contraire conflictuelles (dominance de l'autre sensorialité, baisse des performances olfactives, etc.). D'un point de vue qualitatif, elles peuvent influencer la perception globale ou simplement une ou plusieurs dimensions particulières du percept ; par exemple, l'hédonicité de l'odeur peut être augmentée par la présence d'une stimulation gustative généralement associée au stimulus olfactif, par exemple, du sucrose associé à un odorant évoquant de la fraise (de Araujo et al., 2003). Ces interactions multi-sensorielles semblent pouvoir être modulées elles-mêmes par des facteurs extérieurs, comme la contiguïté spatiotemporelle entre les stimuli (Teder-Sälejärvi et al., 2005; Vettel et al., 2016). Ainsi, la durée entre les stimuli est importante, et les interactions produites seront différentes si l'on a une présentation des stimuli simultanée (Gottfried and Dolan, 2003) ou successive (van Beilen et al., 2011).

Des facteurs cognitifs ou physiologiques propres à l'individu peuvent également influencer le traitement de l'information sensorielle olfactive.

Les facteurs cognitifs

Les fonctions cognitives que sont la perception, l'attention, la mémoire, le langage et le raisonnement interagissent fortement entre elles. En effet, comme nous l'avons évoqué, le système olfactif partage de nombreuses connexions avec le système limbique, siège des émotions et de la mémoire (Soudry et al., 2011). De plus, de nombreuses structures impliquées dans le traitement de l'information olfactive ont des fonctions de modulation cognitive du signal olfactif. Parmi elles, on peut citer le thalamus, responsable du contrôle de l'attention (de Bourbon-Teles et al., 2014), le cortex orbitofrontal et l'insula (impliqués dans l'hédonicité de l'odeur), entre autres.

Ainsi, on constate des modulations de la perception olfactive selon que l'individu est attentif ou non (Spence et al., 2001), selon son comportement olfacto-moteur (cf. encadré n° 6), ou encore selon la présentation des odorants avec ou sans label (Herz, 2003 ; Bensafi et al., 2014).

Encadré n° 6 : Le comportement de flairage

L'activité de flairage (« sniff », ou activité olfactomotrice), est une source très importante de variabilité du percept olfactif. On a en effet mis en évidence qu'un signal pouvait être mesuré en IRMf dans des zones impliquées dans l'odorat (cortex piriforme et orbitofrontal postérieur) lors d'un sniff, et ce, en absence d'odorant (Sobel et al., 1998). En plus de son rôle dans le transport des molécules odorantes, il pourrait avoir un rôle essentiel dans le traitement du signal olfactif (voir la revue de questions de Mainland et Sobel, 2006). Il serait modulé par l'intensité. Mieux, il constituerait une partie essentielle du percept olfactif final et donc de sa modulation. Il est intéressant d'observer que le comportement de flairage est lui-même dépendant de certaines caractéristiques intrinsèques aux molécules inspirées. C'est ainsi que l'on a mis en évidence des modulations du sniff selon la concentration (Johnson et al., 2003) ou même la valence de l'odeur présentée (Ferdenzi et al., 2015).

Dans ce dernier cas, les capacités d'identification et les dimensions perceptives peuvent s'en trouver augmentées si le label est congruent avec le stimulus ou au contraire « fausser » les perceptions si le label est non congruent. Cela peut s'expliquer, lorsqu'il y a congruence, par une facilitation de la récupération des représentations olfactives (= souvenir d'une odeur) grâce aux informations associées en mémoire (ici, les mots qui désignent l'odeur).

La perception olfactive peut aussi être modulée par un état émotionnel particulier. C'est ce qu'a montré par exemple l'étude de Chen et Dalton (2005). Dans cette étude, l'induction d'un état émotionnel saillant (positif ou négatif) augmentait l'intensité perçue d'un odorant par rapport à un état émotionnel neutre (cet effet n'est cependant observé que chez les hommes). Cet effet semble dépendre de la nature de l'état émotionnel induit et des mécanismes physiologiques qui le caractérisent. Ainsi, dans l'étude de Hoenen et al. (2017) on peut observer l'effet de deux états émotionnels semblables en termes de valence (négative), mais différents en termes de mécanismes : le stress et la colère. Dans cette étude, ces deux états provoquent, d'un côté avec le stress, l'augmentation de la sensibilité olfactive (ainsi que de l'intensité perçue des odorants), et de l'autre avec la colère, une diminution des capacités d'identification des odeurs. Dans le cas de l'induction d'un stress, on peut expliquer l'amélioration des performances par une augmentation des capacités cognitives (Kazén et al., 2012) et un prolongement de la durée d'activation de la mémoire de travail (Stauble et al., 2013). La baisse des performances

d'identification associées à la colère pourrait être due à la diminution de l'attention associée à la colère (Garfinkel et al., 2016).

Il serait vain ici de tenter de lister toutes les influences cognitives sur la perception des odorants, mais dans la suite de ce travail, nous nous intéresserons tout particulièrement aux influences de la mémoire et par extension de l'apprentissage sur la perception olfactive. En effet, on observe que le traitement de la stimulation olfactive est très influencé par l'expérience que l'individu possède de celle-ci (Livermore and Laing, 1996; Li et al., 2006; Arshamian et al., 2011). Des experts, à la suite d'un apprentissage strict, ont ainsi des capacités d'identification (Royet et al., 2013) bien supérieures à des non-experts. De même, des personnes ayant un fort intérêt et une certaine expérience des odeurs (sans pour autant être des experts) sont capables de meilleures performances olfactives (meilleure reconnaissance et identification des odeurs; Arshamian et al., 2011). En lien avec l'influence de la mémoire sur la perception, une odeur familière est presque toujours évaluée comme plus intense et plus agréable (Distel and Hudson, 2001; Distel et al., 1999). En conséquence, une baisse des performances olfactives est observée en présence de problèmes mnésiques, avec le vieillissement par exemple.

Ces effets de la mémoire et de l'état émotionnel que nous venons de détailler peuvent être qualifiés de « top-down » (effet des connaissances vers la sensorialité) par opposition à des effets « bottom-up » (de l'environnement, la physicochimie et les sens vers des processus cognitifs plus élaborés).

Les effets « bottom-up »

Les caractéristiques physico-chimiques d'un odorant influencent la manière dont les molécules sont captées par les organes sensoriels et donc la perception olfactive finale. Parmi ces caractéristiques figurent notamment la volatilité, la taille et le poids moléculaire, la présence de groupes fonctionnels et leur conformation spatiale, le caractère acido-basique, etc. (Chastrette, 1997; Kaeppler and Mueller, 2013). Les caractéristiques de l'environnement dans lequel les odorants sont émis peuvent également avoir des conséquences sur la manière dont les molécules odorantes sont captées par l'individu. Parmi ces facteurs, on identifie tout particulièrement l'humidité et la pression ambiante. Un environnement humide (optimal) favorise les capacités de détection, et ces capacités sont diminuées dans un milieu en sous-pression (Kuehn et al., 2008). Enfin, une exposition répétée à un même odorant ou à une concentration trop forte peut

entraîner une saturation des récepteurs olfactifs et déclencher ainsi un phénomène de « fatigue olfactive », c'est-à-dire une période pendant laquelle l'individu ne peut détecter la présence d'un odorant.

L'état physiologique

Comme évoqué dans le paragraphe 1.2.2, la physiologie de l'organisme peut être influencée par des stimulations olfactives ; mais l'inverse est également vrai. La perception olfactive est en effet sensiblement impactée par l'état physiologique de l'individu. Des modifications globales de l'état de santé (infection, inflammations, maladies neurodégénératives, prise de traitements) sont susceptibles de perturber la perception olfactive (Ship and Weiffenbach, 1993; Schiffman and Zervakis, 2002; Wang et al., 2010; Doty, 2012). Une pathologie ou un traitement peut avoir des conséquences directes sur le système olfactif ou la captation des molécules odorantes. Ainsi, une infection (pendant un rhume par exemple) est susceptible d'induire une sécrétion de mucus dans les cavités nasales, empêchant les odorants d'arriver au niveau de l'épithélium olfactif. Nous reviendrons sur ces effets dans la suite de ce travail lorsque nous détaillerons les perturbations de l'odorat.

Dans un état physiologique « sain », certains processus influencent également la perception olfactive. C'est ainsi que les variations dans le métabolisme (Palouzier-Paulignan et al., 2012), de l'activité du système nerveux autonome ou SNA (Hall, 2011), ou encore des productions endocriniennes (Diamond et al., 2005; Doty and Cameron, 2009), entraînent des modifications de l'odorat. Il est à noter que les variations physiologiques décrites ici sont souvent liées les unes aux autres et peuvent être à l'origine des effets de l'état émotionnel sur la perception olfactive décrits précédemment (paragraphe sur les facteurs cognitifs).

Prenons l'exemple de la satiété, qui relève des trois catégories de variations citées précédemment. La faim influence directement la perception olfactive (Uher et al., 2006; Freiherr et al., 2009; Cameron et al., 2012; Soria-Gómez et al., 2014). Toutefois, cet effet semble dépendre de la nature de l'odorant : une odeur alimentaire est perçue comme plus intense (et moins agréable) en état de satiété, tandis que pour une odeur non alimentaire, c'est lorsque le sujet est affamé qu'elle est perçue plus intense (Stafford and Welbeck, 2011). On peut expliquer une partie de ces effets par l'augmentation ou la diminution de la production de certaines hormones (comme l'insuline après le repas ou la ghréline lorsqu'on a faim) : ces hormones augmentent l'activité des neurones olfactifs au niveau de l'épithélium (effet sur l'intensité), et modulent la perception hédonique (Palouzier-Paulignan et al., 2012). De plus, l'activation de

la branche parasympathique du SNA durant l'ingestion entraîne la production de neurotransmetteurs pouvant potentialiser les neurones olfactifs (Hall, 2011).

1.4.2. Variabilité interindividuelle

Comme nous venons de l'aborder, de nombreux facteurs peuvent moduler la perception olfactive d'un individu donné à différents moments et dans différentes circonstances. Mais il existe également une grande variabilité dans les capacités et les performances olfactives entre les individus. Pour expliquer cette diversité, on doit prendre en compte leur vécu, ainsi que la diversité des individus du point de vue génétique et culturel.

Comme évoqué dans l'encadré n° 5, la variabilité génétique, qui se traduit par un très important polymorphisme des gènes codants pour les récepteurs olfactifs, engendre une très grande diversité dans les récepteurs olfactifs de chaque individu. Certaines personnes seront ainsi naturellement plus sensibles à certains odorants tandis que d'autres ne pourront pas les détecter (Jaeger et al., 2013). C'est par exemple le cas de l'androsténone, un stéroïde que l'on trouve dans la sueur et la salive de certains mammifères (dont le porc). Cette molécule est impossible à détecter pour une partie de la population n'exprimant pas l'allèle codant pour le récepteur impliqué dans sa détection (Keller et al., 2007). Cette diversité dans les récepteurs peut également affecter la qualité perçue, puisque pour la même molécule d'androsténone, certaines personnes la percevront comme évoquant l'urine, tandis que d'autres lui associeront des notes fleuries (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Certaines fréquences alléliques sont différentes d'un pays à l'autre, ou d'une culture à l'autre, et se manifestent par des sensibilités et des perceptions différentes (McRae et al., 2012, 2013 ; Razafindrazaka et al., 2015).

En plus de la variabilité génétique, une autre source de variabilité provient des conditions de développement. Selon les conditions de gestation, culturelles et familiales, les enfants ne seront ni exposés aux mêmes stimulations olfactives ni de la même manière. À des stades précoces où se développent les capacités cognitives, l'exposition à certains odorants plutôt qu'à d'autres aura un impact sur les préférences olfactives ultérieures, mais aussi sur d'autres dimensions perceptives telles que la familiarité, la verbalisation, l'identification et la discrimination (Rouby et al., 2002). Du fait de phénomènes d'apprentissage des odeurs, encodées dans la mémoire autobiographique de chaque individu, la perception de chaque stimulation olfactive sera différente en fonction des souvenirs associés pendant le développement, entre autres (Herz and Engen, 1996 ; Herz, 2005). Pour illustrer ce propos, prenons le cas du régime alimentaire de la mère pendant la gestation : il constitue l'un des premiers apprentissages olfactifs du fœtus et

génère des préférences olfactives observables après la naissance (Schaal et al., 2000). De la même manière, les expériences désagréables dans l'enfance associées à une odeur de cabinet dentaire (eugénol) donneront à cette odeur un caractère désagréable dans la vie d'adulte (Robin et al., 1999).

Pour ces raisons (génétique et développementale), et celles inhérentes au langage et à ses spécificités que nous ne développerons pas ici, il existe une forte influence culturelle dans les préférences et les sensibilités olfactives (Kobayashi et al., 2007). En effet, selon la culture où il grandit, l'individu sera exposé ou non à une odeur dans un environnement donné (par exemple, plantes spécifiques à une aire géographique), ou à travers les usages et habitudes spécifiques à la culture (culinaire, hygiénique, etc.). Cela influencera sa familiarité à cette odeur et aura des conséquences sur sa perception (par exemple, l'hédonicité est corrélée positivement à la familiarité) (Ferdenzi et al., 2013). C'est ainsi que les Européens ont développé une certaine tolérance à des odeurs fortes de fromages, étant donné l'importance du fromage dans leur gastronomie. À l'inverse, l'odeur du durian, un fruit très populaire en Asie, est perçue comme beaucoup moins désagréable dans les pays asiatiques que dans les pays européens. Dans certaines cultures, comme celle des Maniqs en Thaïlande (Wnuk and Majid, 2014) ou celle des Waanzi au Gabon (Mouélé, 1997) les individus ont développé des langages relatifs aux odeurs qui sont très spécifiques, complexes et riches. On peut considérer que cette richesse lexicale est un marqueur de l'importance des odeurs dans ces sociétés. D'après les conclusions de Arshamian et al. (2011), on s'attendrait à ce que les capacités de mémoire olfactive dans ces sociétés soient plus grandes. Cependant, le développement d'un langage spécifique à la description des odeurs, ne semble pas avoir d'impact sur les capacités de détection ou de reconnaissance des odorants, comme cela a été montré chez des sommeliers (Parr et al., 2002).

De nombreux autres facteurs interindividuels influencent la perception olfactive ; mais s'il ne fallait en retenir que les principaux, ce serait le genre et l'âge (Larsson et al., 2000).

La question des différences de genre dans les performances olfactives n'est pas encore résolue. Selon les études, les femmes ont des performances de détection parfois meilleures, parfois identiques à celles des hommes pour certains odorants (Koelega and Köster, 1974; Amoore and Venstrom, 1966). En termes de discrimination et d'identification, il semble y avoir un meilleur consensus concernant la supériorité des femmes (Brand and Millot, 2001 ; Ferdenzi et al., 2013). Les femmes semblent également avoir une meilleure mémoire olfactive (Maria Larsson, Lövdén, and Nilsson, 2003). À l'heure actuelle, les hypothèses avancées pour expliquer la

disparité des résultats sur la sensibilité olfactive seraient en partie dues au cycle hormonal des femmes (Doty and Cameron, 2009). En effet, le statut hormonal durant le cycle menstruel peut influencer les performances olfactives puisque la sensibilité olfactive apparaît améliorée durant la phase d'ovulation (Hummel et al., 1991; Watanabe et al., 2002). Ainsi, les différences de conclusions sur les seuils peuvent être dues à des différences dans la phase du cycle dans lequel se trouvaient les femmes testées. Quant aux différences observées au niveau des dimensions plus cognitives telles que l'identification des odeurs, on peut soupçonner le rôle d'un certain nombre de facteurs biologiques (ex : fonction de procréation, Varendi and Porter; 2007) , sociologiques et comportementaux tels que l'éducation et la socialisation genrée, la pression sociale, etc. (Ferdenzi, 2007). Du fait de ces facteurs, les femmes seraient donc plus exposées à certains odorants durant leur existence (y compris pendant le développement), et y seraient donc plus sensibles et familières, ce qui se traduirait par une amélioration de certaines capacités olfactives, comme l'identification. Cela pourrait être également la cause de certaines différences anatomiques que l'on observe chez des femmes adultes, comme un plus grand volume du bulbe olfactif, comparé à celui chez des hommes du même âge (Oliveira-Pinto et al., 2014).

Enfin, de nombreuses études ont montré une baisse des performances olfactives au cours du vieillissement (Cain and Gent, 1991; Edelstein, 1996; Doty and Kamath, 2014). Là encore, l'effet du vieillissement se fait ressentir par une baisse de la sensibilité olfactive (Larsson et al., 2009), des capacités de discrimination (Kaneda et al., 2000), des capacités d'identification (Larsson et al., 2000). Le vieillissement peut aussi affecter négativement plusieurs dimensions perceptives des odeurs telles que l'hédonicité (Murphy, 1983), ou l'intensité (Stevens et al., 1987). Comme on peut s'y attendre, la baisse de ces capacités peut s'expliquer par des troubles cognitifs inhérents à la vieillesse (Larsson et al., 2000; Sorokowska et al., 2015). Mais pas seulement : on trouve aussi avec le vieillissement une dégradation des structures impliquées dans l'odorat (cf. Figure 9), comme une modification de l'épithélium olfactif (Kovács, 2004) ou une dégénération des cellules mitrales du bulbe olfactif (Sama-ul-Haq et al., 2008). Le bulbe olfactif est également susceptible de subir avec l'âge une réorganisation au niveau de la couche de glomérules, ce qui pourrait contribuer aux modifications des capacités olfactives avec l'âge. Il y aurait alors une probabilité plus grande de trouver une désorganisation dans cette couche chez les personnes âgées, bien que le nombre de glomérules ne semble pas diminuer significativement avec l'âge (Maresh et al., 2008).

Comme nous venons de le voir, le spectre des perceptions olfactives humaines est extrêmement large et plastique. L'odorat est un sens malléable, c'est-à-dire qu'il est susceptible de se modifier selon les circonstances, au cours de la vie de l'individu, en fonction des caractéristiques momentanées de celui-ci. Nous allons voir maintenant que grâce à cette flexibilité il est possible d'améliorer nos performances olfactives, au travers de l'apprentissage. Cela a un intérêt tout particulier pour les personnes désirant utiliser leur odorat à son plein potentiel (parfumeurs, cuisiniers...), mais aussi pour les personnes dont les performances sont en deçà de la normale. Ce dernier cas concerne tout particulièrement les personnes âgées, dont nous venons de voir la propension à développer des troubles olfactifs.

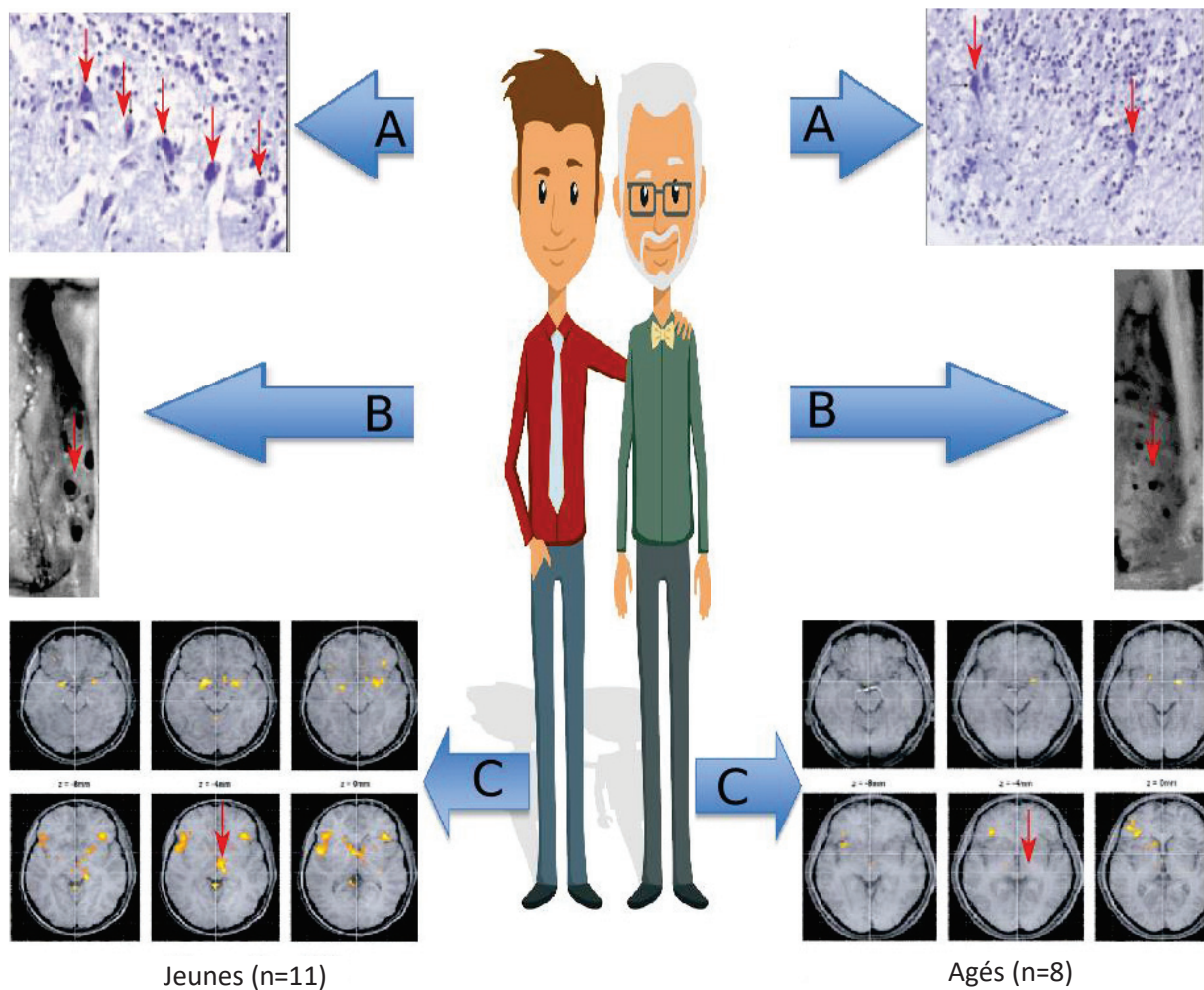


Figure 9. Quelques exemples de structures olfactives dégradées avec l'âge.

- A. Histologie de bulbes olfactifs chez un individu jeune (à gauche) et chez un individu âgé (à droite).** Le nombre de cellules mitrales (flèches rouges) est nettement plus faible chez les sujets âgés. *Extrait de Arain et al. (2008).*
- B. Moitié gauche de la lame criblée chez un individu de 25 ans (à gauche) et chez un individu de 66 ans (à droite).** Le nombre et la taille des foramen sont plus élevés chez le sujet jeune que chez le sujet âgé. *Extrait de Kalmey et al. (1998).*
- C. Cartes d'activation en IRMf en réponse à des odorants chez un groupe de sujets jeune (à gauche) et un groupe de sujets âgés (à droite).** Il y a significativement plus de signal dans les structures principales olfactives dans le groupe « jeune » que dans le groupe « âgé ». *Extrait de Wang et al. (2005).*

1.5. Les apprentissages olfactifs

1.5.1. Mémoire olfactive et apprentissage

Les différents types de mémoire

La mémoire est un système complexe dont le fonctionnement a fait l'objet de nombreuses tentatives de modélisations très discutées par les psychologues. Plusieurs types de mémoires ont été identifiés, selon la modalité de stockage, la durée de rétention, la modalité d'évocation ou encore le type d'informations qu'elles traitent. Ici, nous évoquerons les systèmes de mémoire auxquels la majorité des modèles actuels de psychologie cognitive font appel, et qui sont pertinents pour la suite de ce travail. Certains de ces systèmes de mémoire possèdent des zones de recouvrement et interagissent entre eux. Les modèles de référence sont renseignés entre parenthèses.

La mémoire à court terme (Atkinson and Shiffrin, 1968) :

C'est le premier processus de stockage d'informations, qui ne peuvent être conservées qu'en quantité limitée pendant un temps relativement court. Généralement, on considère que l'on peut maintenir dans cette mémoire sept éléments différents simultanément, pendant 10 minutes maximum.

La mémoire de travail, ou immédiate (Baddeley and Hitch, 1974) :

Souvent considérée comme un modèle du fonctionnement de la mémoire à court terme, cette mémoire désigne des informations stockées dans notre mémoire à court terme que nous avons pu, et pouvons encore, manipuler mentalement (tri, classement, suppression).

La mémoire à long terme (Atkinson and Shiffrin, 1968) :

Il s'agit du stockage des informations pendant une longue durée, voire toute la vie. Possédant une capacité bien plus importante que la mémoire à court terme, elle est elle-même décomposée en différents sous-systèmes de mémoire selon la nature de l'information encodée (Graf and Schacter, 1985) :

- *La mémoire explicite* (ou déclarative) : Les informations qui y sont contenues peuvent être décrites verbalement.
 - La mémoire sémantique (Tulving, 1972) : C'est la mémoire des faits et des concepts théoriques, des connaissances sur soi et sur le monde (ex : le nombre de jours dans l'année, le nom de l'interlocuteur, mon nom, etc.).
 - La mémoire épisodique (Tulving, 1972) : C'est là que sont stockées les informations relatives aux événements vécus, telles que l'état émotionnel lors de ces événements, ou encore leur contexte, leur date et leur lieu (ex : souvenir de ma première fois en vélo).
- *La mémoire implicite* (ou non-déclarative) : Les informations contenues dans ce type de mémoire concernent des actions et des comportements (moteurs, entre autres) qui sont enregistrés inconsciemment.
 - La mémoire procédurale (Cohen and Squire, 1980) : C'est la mémoire des automatismes, des savoir-faire et de l'expertise motrice.
 - La mémoire perceptive ou « sensorielle » (Tulving, 1995) : La mémoire perceptive correspond à la mémoire des perceptions sensorielles vécues par l'individu. Ces informations ne sont pas stockées consciemment, mais peuvent être accessibles au travers de nouvelles stimulations sensorielles qui sont automatiquement comparées avec les informations stockées. Une partie des informations stockées dans cette mémoire est olfactive.

La mémoire autobiographique (Conway and Pleydell-Pearce, 2000) :

Il s'agit d'une mémoire à la fois implicite et explicite qui stocke des informations générales sur le passé de l'individu, forgeant sa personnalité et ses préférences. Elle mobilise l'ensemble des différents systèmes de la mémoire évoqués précédemment : les éléments stockés possèdent plusieurs dimensions multimodales factuelles, émotionnelles, sensorielles, contextuelles, etc. En particulier, cette mémoire associe au moins 3 types d'éléments : 1/Des informations factuelles et sémantiques décrivant les traits de caractère, les convictions, les préférences de l'individu ainsi que des informations sur son entourage (noms, adresses, professions...) (=mémoire sémantique) ; 2/Des informations sur les événements vécus, datés et localisés (=mémoire épisodique). 3/Un ensemble de détails perceptifs et sensoriels (images, émotions, odeurs, sensations, perceptions...) (=mémoire perceptive).

Les caractéristiques de la mémoire olfactive

« Mais, quand d'un passé ancien rien ne subsiste, après la mort des êtres, après la destruction des choses, seules, plus frêles, mais plus vivaces, plus immatérielles, plus persistantes, plus fidèles, l'odeur et la saveur restent encore longtemps (...), à porter sans fléchir (...) l'édifice immense du souvenir. » À travers cet épisode célèbre, dit de la madeleine, et extrait du roman « À la recherche du temps perdu », de Marcel Proust (1913), on illustre souvent le pouvoir de la mémoire olfactive. À travers cette mémoire, nous avons la faculté, en percevant une odeur, de convoquer des souvenirs très précis de notre mémoire autobiographique. Comme une odeur (ou la saveur à laquelle elle participe pour Proust) de madeleine qui nous ramène en pensées dans notre enfance, lorsque nous en avons mangé pour la première fois.

La mémoire olfactive désigne la mémoire des odeurs, c'est-à-dire des percepts olfactifs enregistrés en mémoire, avec les dimensions qui les caractérisent (identité, intensité, hédonicité, etc.). Par extension, la mémoire olfactive désigne aussi les souvenirs associés aux odeurs (mémoire autobiographique). La mémoire olfactive appartient donc à la fois à la mémoire perceptive, épisodique et à la mémoire autobiographique.

Cette mémoire est parfois différenciée des autres mémoires sensorielles en raison de ses bases neuro-anatomiques particulières (Herz and Engen, 1996). On observe en effet, à la différence des autres modalités sensorielles, l'absence de relais primaire thalamique dans le traitement du signal olfactif. Au sein du système olfactif, on trouve des aires du système limbique qui régit la mémoire et les émotions : en particulier l'amygdale, qui n'est qu'à 2 synapses des neurones olfactifs, et l'hippocampe qui ne se trouve qu'à 3 synapses. L'amygdale est une structure impliquée dans la composante émotionnelle des souvenirs stockés dans la mémoire épisodique. Quant à l'hippocampe, il est impliqué dans la sélection et la transmission d'informations en mémoire de travail, le transfert de la mémoire à court vers la mémoire à long terme, ainsi que d'autres fonctions de la mémoire déclarative (sémantique et épisodique).

Cela contribue à la spécificité de la mémoire olfactive : une mémoire souvent associée à des émotions et dont les éléments sont facilement accessibles et décrits alors comme plus « vivaces » que dans les autres modalités sensorielles (Chu and Downes, 2002). On retrouve ces caractéristiques dans le phénomène de la « madeleine de Proust » décrit plus haut.

Une des principales caractéristiques de la mémoire olfactive est sa plasticité, c'est-à-dire sa faculté à être modifiée au fur et à mesure des nouvelles expériences et des perceptions olfactives : c'est l'**apprentissage**. Les nouvelles informations perçues doivent être traitées pour être intégrées à la mémoire. Seule une partie des informations relatives aux odeurs contenues dans la mémoire à court terme sera stockée durablement dans la mémoire olfactive à long terme : c'est l'**encodage**. À l'issue de l'apprentissage, les nouvelles informations qui seront stockées durablement dans la mémoire influenceront les perceptions olfactives ultérieures à travers des modulations descendantes. Cette influence fait partie des effets « *top-down* » décrits dans le paragraphe 1.4.1.

L'apprentissage olfactif dans les premiers stades du développement

L'apprentissage des odeurs et la construction de la mémoire olfactive se font dès les premiers stades du développement prénatal. À l'état de fœtus, l'exposition à des composés odorants présents dans le liquide amniotique pourra engendrer des préférences pour ces odorants après la naissance (Schaal et al., 2000). Cela constitue une preuve (indirecte) que le système olfactif est déjà en place avant même la naissance (Schaal et al., 1998), juste après l'ouverture des narines (septième mois de grossesse). Cette exposition prénatale participe à l'élaboration des facultés de discrimination, comme la reconnaissance de l'odeur maternelle décrite par Varendi and Porter (2007). Les jeunes enfants, dès la naissance, possèdent une sensibilité olfactive équivalente à celle des adultes (Sarnat, 1978; Schaal, 1988; Schmidt and Beauchamp, 1992) et peuvent réaliser certaines tâches olfactives avec des performances similaires. Les stimulations olfactives perçues peuvent déjà être associées à des émotions fortes et seront très solidement encodées en mémoire, possiblement via l'implication de l'amygdale (LaBar et al., 1998).

C'est donc dès les premières années de vie que des associations entre odeur et danger (Li, 2014) sont construites, ainsi que les associations entre odeur et hédonicité. L'existence d'associations innées entre certains odorants (telle que la putrescine qui évoque l'odeur de corps en décomposition) et le danger est un sujet de controverse, qui n'a pas encore trouvé de consensus (Wisman and Shrira, 2015).

L'apprentissage de l'identité des odeurs se fait quant à lui par associations entre percept olfactif et éléments lexicaux. En particulier, ces associations semblent être plus rapides à assimiler pour les enfants que pour les adultes, ce qui leur permet d'apprendre, sur une durée définie, un nombre d'associations odeur/identité plus important que les adultes (Rouby et al., 2002). Ce

processus s'améliore au cours du développement des capacités langagières, ce qui augmente les capacités d'identification olfactives avec l'âge (Lehrner et al., 1999).

L'apprentissage olfactif durant la vie d'adulte

La mémoire olfactive, comme toute mémoire, n'est pas figée dans le temps. Même si certaines associations (traumatisme dans l'enfance ou syndrome post-traumatique) sont suffisamment robustes pour être difficilement modifiables (Roediger and Arnold, 2012; Wilkerson et al., 2018), la plupart des informations stockées en mémoire peuvent être incrémentées. Cela signifie qu'à chaque nouvelle stimulation olfactive, l'information olfactive initiale stockée en mémoire sera renforcée et plus ou moins refaçonnée/restructurée (Schwabe and Wolf, 2009), en fonction du degré de pertinence du lien entre cette information olfactive et le percept produit dans le présent (Hupbach et al., 2007) : c'est **la consolidation**.

La perception des odorants est ainsi modifiée à chaque nouvel apprentissage, ce qui a des conséquences sur nos performances olfactives. En particulier, un parfumeur (« nez ») ou un chimiste pourra, grâce à l'apprentissage, consolider sa mémoire olfactive pour pouvoir y faire appel de manière plus efficace. Avec l'apprentissage, certaines performances olfactives telles que l'identification des odeurs, seront améliorées (Cain, 1979; Royet et al., 2013), un phénomène qui ne se limite pas aux experts (Fournel et al., 2017).

L'apprentissage olfactif se fait principalement par **apprentissage perceptif** lors d'une exposition répétée à des odorants. Cet apprentissage représente l'augmentation des capacités à extraire une information perceptive (ici olfactive) au fur et à mesure des perceptions.

Si cet apprentissage est associé à des descripteurs lexicaux (on parle alors d'apprentissage perceptif avec renforcement verbal), les capacités d'identification seront alors améliorées (Cain, 1979). L'exposition répétée à des odorants a un effet sur le seuil de détection de ces odorants, qui deviendra plus faible (meilleure détection) (Tempere et al., 2011). Cela se traduit par une modification du signal électrique mesuré par électro-olfactogramme (EOG) à l'aide d'électrodes intranasales pour mesurer le potentiel de champs local évoqué par l'odorant au niveau de la muqueuse olfactive. Celui-ci (ainsi que le potentiel évoqué par l'odorant mesuré sur le scalp par EEG) voit son amplitude augmentée avec l'exposition répétée à l'androsténone (Wang et al., 2004), une molécule odorante déjà évoquée dans le paragraphe 1.4.2

De la même manière, on constate une amélioration des capacités de discrimination, par exemple des arômes du vin, chez des sujets non experts qui ont eu un apprentissage perceptif. D'autres

dimensions perceptives, telles que l'hédonicité (Cain and Johnson, 1978) et la familiarité (Jehl et al., 1995) peuvent aussi être améliorées de cette manière. Durant l'apprentissage, de nombreux facteurs peuvent influencer la qualité des informations mnésiques olfactives ainsi que la façon dont les odeurs sont stockées en mémoire, par association avec des informations non olfactives. En particulier, l'association de l'odeur avec des événements, des émotions ressenties ou des contextes particuliers, modifieront la représentation en mémoire des odeurs et donc la façon dont elles seront évoquées. On parlera alors d'**apprentissage associatif**.

1.5.2. Les mécanismes de l'apprentissage olfactif

1.5.2.1. Plasticité synaptique et neurogenèse adulte pendant l'apprentissage olfactif

On peut, grâce à l'imagerie, observer l'activité neuronale dans le cerveau, spécifique à la réponse à un stimulus sensoriel. Il a été montré que lorsqu'un percept encodé en mémoire était évoqué de nouveau, une partie du pattern d'activation cérébrale évoqué était identique au pattern observé lors de l'encodage (Nyberg et al., 2000; Wheeler et al., 2000). Cela signifie que le percept en mémoire est codé par l'association des neurones constituant les différentes aires : ces aires s'activent de manière coordonnée pour former le pattern d'activation, aussi appelé **engramme** (Hebb, 2002; Poo et al., 2016). L'engramme est la forme biologique de la mémoire et de toutes les informations qui y sont encodées. Pour la mémoire olfactive, ce sont les associations entre les structures impliquées dans le traitement de l'information olfactive qui représentent l'information encodée. On peut mettre en évidence l'engramme d'un percept olfactif en utilisant l'imagerie mentale, c'est-à-dire l'évocation d'une odeur sans stimulation olfactive. En effet, à la simple évocation d'un stimulus olfactif (sans stimulation olfactive), un engramme s'active dans les aires olfactives (Levy et al., 1999; Bensafi et al., 2007). Les travaux de Plailly et al. (2012) ont notamment montré que les performances d'imagerie mentale étaient améliorées par l'expertise. Cela se traduit en imagerie (IRM fonctionnelle) par une baisse de l'activité dans certaines aires constituant les engrammes (activité corrélée négativement avec le niveau d'expertise). L'apprentissage perceptif olfactif, c'est-à-dire issu de la perception répétée de stimuli olfactifs, peut donc modifier ces engrammes. Avec l'apprentissage, on peut construire (encodage) ou renforcer (consolidation) les engrammes olfactifs. L'apprentissage perceptif olfactif permet une réorganisation de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux de l'olfaction (Kollndorfer et al., 2015). En particulier, cette réorganisation s'effectue entre le

bulbe olfactif (Tong et al., 2014), le cortex piriforme (Li et al., 2006) et le cortex orbitofrontal (Royet et al., 2013), entre autres. Cela peut aussi se traduire par des modifications anatomiques, telles que l'augmentation du volume de matière grise dans les aires cérébrales les plus sollicitées (Delon-Martin et al., 2013). Cette réorganisation anatomofonctionnelle pendant l'apprentissage perceptif olfactif est due à deux principaux mécanismes : la *plasticité synaptique* et la *neurogenèse* (Tong et al., 2014)

La plasticité synaptique est une propriété des synapses qui leur permet de modifier leur force grâce à des changements morphologiques et fonctionnels. En particulier, les processus de potentialisation à long terme (PLT ou *LTP* en anglais) produisent une augmentation durable du taux de transmission du signal entre deux neurones, grâce notamment à l'activation de récepteurs principalement post-synaptique, les récepteurs NMDA. Cette potentialisation s'observe pendant l'apprentissage olfactif, entre autres au niveau des zones synaptiques entre le cortex piriforme et le bulbe olfactif (Kanter and Haberly, 1990). La plasticité synaptique se traduit également par un changement de morphologie des épines dendritiques, de leur nombre et de leur densité. Durant un apprentissage olfactif, il a ainsi été observé que les dendrites des synapses au niveau de l'hippocampe forment de nouveaux embranchements (sous l'effet du BDNF, un facteur neurotrophique, ou de croissance des neurones). Cela a pour conséquence d'augmenter la densité dendritique, ainsi que la connectivité fonctionnelle de cette aire, avec l'apprentissage olfactif (Knafo et al., 2004). Cette augmentation de la densité dendritique pourra alors dans certains cas être observable en imagerie, par une augmentation du volume de matière grise (Zatorre et al., 2012).

La neurogenèse est un processus qui permet la génération de nouveaux neurones fonctionnels dans des structures du système olfactif, même si elle a été principalement mise en évidence chez l'animal (cf. Encadré n° 7). Il a notamment été montré (chez la souris) que ce processus est impliqué directement ou indirectement dans les processus d'apprentissage perceptif olfactif. On a ainsi pu observer l'implication directe de la neurogenèse durant l'exposition à un odorant, au niveau du bulbe olfactif (Moreno et al., 2009). Dans cette étude, il a été montré que les nouveaux neurones durant la neurogenèse possédaient un taux de survie plus élevé et que leur activité était spécifique à la stimulation par l'odorant. De fait de leur survie, ces neurones devenaient alors plus nombreux en proportion. De plus, ces nouveaux neurones permettaient l'expression de facteurs d'inhibition, ce qui était associé à une amélioration des capacités de discrimination des odeurs. Cependant, le nombre total de neurones n'augmentaient pas (le nombre de nouveaux neurones compense celui de neurones morts : Mouret et al., 2008). Du fait

du nombre constant de neurones après apprentissage, il semble difficile de mettre en évidence la neurogenèse en imagerie, au travers d'une variation dans le volume de matière grise, pendant un apprentissage perceptif olfactif. Dans l'épithélium, la neurogenèse a des conséquences indirectes sur l'apprentissage, au travers du turn-over des neurones olfactifs, ce que nous allons illustrer dans ce qui suit.

Encadré n ° 7 : La neurogenèse : de l'animal à l'homme.

La neurogenèse est le phénomène de génération de nouveaux neurones fonctionnels, à partir de cellules indifférenciées (cellules souches). Ce phénomène peut se produire durant toute la vie et a été identifié dans l'épithélium olfactif de la souris (Graziadei and Graziadei, 1979), mais aussi chez les primates non humains (Graziadei et al., 1980). Il est aujourd'hui communément admis que ce phénomène, bien que non observable *in vivo*, est présent au niveau de l'épithélium olfactif chez l'homme (Mackay-Sim et al., 2015). Il a également été observé chez la souris au niveau d'autres structures impliquées dans l'olfaction comme le bulbe olfactif (Lazarini and Lledo, 2011), ou l'hippocampe (Spalding et al., 2013). Cependant, l'existence de neurogenèse adulte chez l'humain est encore discutée autant pour le bulbe olfactif (Ernst et al., 2014), que pour l'hippocampe (Sorrells et al., 2018). Au niveau de l'épithélium olfactif, la neurogenèse permettrait d'assurer, entre autres, le renouvellement (turn-over) de la population de neurones olfactifs (Kurtenbach et al., 2017). Il est communément admis que ces derniers ont une espérance de vie chez la souris de 30 à 60 jours (Mackay-Sim and Kittel, 1991).

1.5.2.2. Illustrations de deux niveaux dans les mécanismes d'apprentissage perceptif chez l'homme : modifications périphériques et centrales

Premier niveau : Mécanismes périphériques de l'apprentissage perceptif olfactif : le cas de la sensibilisation

Lors de l'exposition répétée à des odorants pendant un apprentissage, des phénomènes de sensibilisation à ces odorants ont été observés. Cela se traduit par une capacité nouvelle de détection de ces odorants (Wysocki et al., 1989) jusqu'ici indétectables (anosmie spécifique,

cf. dans l'encadré n° 5) ou simplement par une augmentation de la sensibilité à ces odorants pour des sujets qui les détectaient déjà (Dalton et al., 2002). Cette sensibilisation serait principalement la conséquence de mécanismes impliqués dans l'apprentissage perceptif olfactif, qui interviennent au niveau périphérique (Yee and Wysocki, 2001).

Nous avons vu précédemment qu'à la suite de l'exposition répétée à un odorant, le potentiel évoqué local au niveau de l'épithélium olfactif augmentait en amplitude en présence de cet odorant (Wang et al., 2004). Pour expliquer ce phénomène, plusieurs mécanismes sont possibles : (1) Une augmentation du métabolisme cellulaire (synthèse protéique par exemple) de ces neurones qui augmenterait l'efficacité de la transduction. (2) Une augmentation de la production de récepteurs membranaires dans chacun des neurones déjà existants, augmentant les points de contact et par conséquent la transduction du signal. (3) Une augmentation de la proportion de neurones qui possèdent le récepteur spécifique à l'odorant.

Ces mécanismes sont en fait liés les uns aux autres. Dans l'étude de Cadiou et al. (2014), les auteurs ont ainsi mis en évidence qu'en réponse à l'exposition au lyral, les neurones olfactifs qui possèdent le récepteur à cet odorant voient leur production de protéines essentielles à la machinerie cellulaire augmenter. De plus, cela s'accompagne de l'augmentation du nombre de transcrits pour les récepteurs membranaires au lyral. Enfin, cela a pour effet d'améliorer le taux de survie de ces neurones ; étant donné le turn-over de neurones olfactifs, la proportion de ces neurones est alors augmentée, de manière indirecte, par la neurogenèse.

Dans le cas de l'anosmie spécifique (Croy et al., 2016 ; cf. Encadré n° 5), l'exposition répétée aux odorants concernés permet à l'individu d'être capable de détecter ces odorants qu'il ne pouvait détecter avant. On cite régulièrement dans la littérature l'exemple de la sensibilisation à l'androsténone (Mörlein et al., 2013), une molécule dont la prévalence de l'anosmie spécifique est importante (environ 30 % de la population : Bremner et al., 2003). Cette anosmie est associée au polymorphisme du gène OR7D4 codant pour le récepteur à la molécule (Keller et al., 2007). Avec l'exposition répétée à cet odorant, le nombre de neurones qui expriment le récepteur à l'androsténone (exprimé par le gène OR7D4) serait augmenté par le turnover (Wysocki et al., 1989). On suppose donc que l'allèle adéquat puisse être présent chez un sujet anosmique à l'androsténone, mais que le nombre de neurones qui l'expriment ne soit pas suffisant pour pouvoir obtenir un signal mesurable. Après l'exposition répétée à l'androsténone, ce ne serait donc plus le cas, notamment à travers les mécanismes décrits précédemment, qui permettraient alors d'augmenter la proportion de ce type de neurone.

Lors des phénomènes de sensibilisation à un odorant, les capacités de détection ne sont augmentées que pour un odorant, ou pour des odorants proches en termes de qualités perceptives (hédonicité, intensité, etc..). Dans l'étude de Stevens et O'Connell (1995) par exemple, l'exposition à un composé chimique distinct, mais proche d'un point de vue perceptif de l'androsténone, la péménone, a permis d'induire une sensibilisation à l'androsténone. La sensibilisation est également modulée par des mécanismes au niveau de structures plus centrales (Yee and Wysocki, 2001), que nous n'évoquerons pas ici.

Second niveau : Mécanismes centraux de l'apprentissage : augmentation des facultés de discrimination et modification de la perception

Dans le cadre d'un apprentissage perceptif, il a été montré que des odorants proches en qualité ou en structure devenaient plus facilement différenciables. Cette modification perceptive était associée à un changement de l'activité neurale induite par ces odorants au niveau de structures centrales du système olfactif (Li et al., 2006). On a ainsi mis en évidence une amélioration des capacités de discrimination des arômes du vin, chez des sujets non experts (Bende and Nordin, 1997) associée à une réorganisation au niveau du codage des odeurs dans les cortex piriforme et orbitofrontal (Li, 2014).

De plus, un apprentissage impliquant plusieurs odorants engendre des modifications globales de la perception et des performances olfactives pour tous les odorants (sensibilité olfactive, discrimination, identification). Ce phénomène serait dû à une réorganisation du réseau olfactif, en particulier dans l'hippocampe et le cortex piriforme (Royet et al., 2013).

Il est intéressant de constater que si l'entraînement améliore les performances olfactives de sujets naïfs possédant un bon odorat, il a également des effets positifs chez des personnes dont le fonctionnement de l'odorat est perturbé (Hummel et al., 2009). Chez certains patients, des réorganisations de la connectivité fonctionnelle semblent également se produire (Kollndorfer et al., 2015).

1.5.3. L'apprentissage associatif et l'apport des modèles de la cognition

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'apprentissage perceptif permet de consolider la mémoire olfactive perceptive. Or, celle-ci est très liée à la mémoire olfactive autobiographique. Il est donc important d'évoquer le cas des apprentissages olfactifs associatifs, c'est-à-dire de l'apprentissage qui associera une information perceptive (odeur) à une information autobiographique (ou vice versa). Les mécanismes qui régissent ce type d'apprentissage sont similaires à ceux évoqués précédemment, à la différence que l'on observera également des réorganisations synaptiques impliquant des aires impliquées dans d'autres fonctions non olfactives (Saive et al., 2014b). D'après le postulat de Hebb, les phénomènes d'associations durant l'encodage dépendent de la temporalité d'activation des populations neuronales recrutées par les éléments à associer. En effet, une association se produit lorsque 2 neurones se dépolarisent en même temps (Cruikshank and Weinberger, 1996; Hebb, 2002), ou lorsque la dépoliarisation de l'un est maintenue suffisamment longtemps pour que la dépoliarisation de l'autre se fasse (Ito et al., 2008).

Des modèles de psychologie cognitive permettent de décrire ce genre d'apprentissage et sa dynamique. Nous avons choisi de détailler ici un modèle de la mémoire qui décrit les dynamiques de consolidation de la mémoire, en lien avec la perception multimodale. Il s'agit du modèle ACT-IN (pour « Activation-Intégration »), théorisé par Versace et al. (2014). Ce modèle décrit un fonctionnement de la mémoire en se basant sur des éléments apportés par les sciences cognitives (incorporant les différents systèmes mnésiques évoqués précédemment) et sur des données neuro-fonctionnelles apportées par les avancées en neuro-imagerie.

Dans ce modèle, chaque événement ou expérience est codé en différents composants : sensoriels, moteurs, sémantique, émotionnels, etc. sous forme de profil (« traces ») multimodal et stocké (« encodé ») par l'association de différentes aires du cortex (sensorimoteur, sensitif, etc.). On peut assimiler cette idée de trace à l'engramme que nous avons évoqué précédemment. Toutes ces traces peuvent partager des composants entre elles, mais chaque trace est constituée d'un ensemble unique de composants. L'évocation d'un événement mémorisé se traduit par l'activation d'une trace mnésique ou d'un ensemble de traces mnésiques (si les traces sont très similaires) encodées lors d'expériences précédentes.

À chaque fois qu'un stimulus est perçu, le percept construit est comparé aux traces encodées dans la mémoire. Si la similarité entre une trace et le percept est suffisamment grande, alors

cette trace sera activée, mais aussi modifiée par le percept présent (cf. Figure 10). Cette comparaison se fait graduellement : d'abord, une comparaison « grossière » très rapide des principaux composants du stimulus (« c'est un objet », « c'est une personne » ...), qui active un grand nombre de traces. Puis, des comparaisons plus précises avec des composants plus fins sont faites (« c'est un objet jaune, petit... », « c'est une personne que je connais, amicale... ») jusqu'à n'activer qu'un nombre limité de traces. Ce processus graduel prend un certain temps et explique que la détection d'un stimulus (et son identification) ne soit pas toujours immédiate.

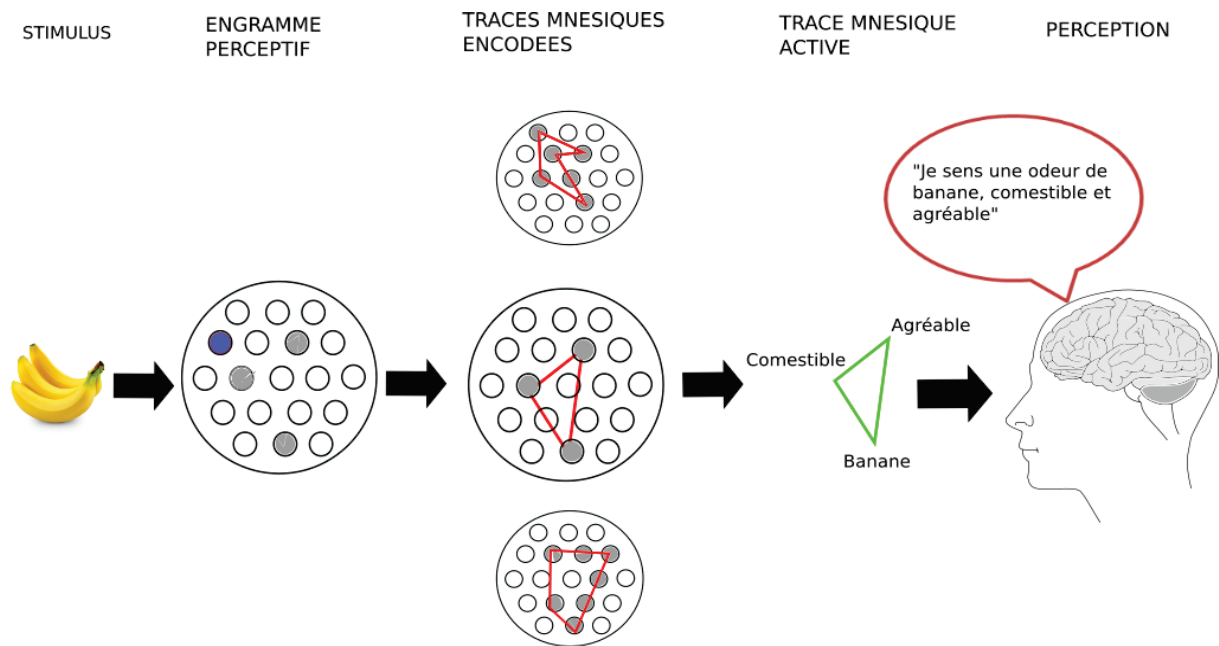


Figure 10. Illustration du modèle ACT-IN : Évocation de la trace mnésique appropriée durant la perception d'une odeur. En comparant les composants (petits cercles pleins) avec les composants des traces mnésiques encodées dans la mémoire, le cerveau choisit la trace la plus similaire et réactive les informations correspondantes.

Les différents types et qualités d'informations proviennent alors de la manière dont la trace est encodée, mais aussi de la manière dont elle est activée, selon 2 mécanismes principaux : 1/L'intégration « multicomposant ». 2/L'activation « multitrace ».

L'intégration multicomposant (1/) implique qu'une trace sera d'autant plus spécifique qu'elle possèdera de composants différents et qu'ils seront bien intégrés lors de la phase d'encodage. Un composant verra augmenter sa force d'intégration dans la trace en augmentant son nombre d'associations avec de nombreux autres composants (ceux de la trace). On peut rapprocher ce phénomène des caractéristiques de la synapse : lorsque de nombreux neurones font synapse, la probabilité est plus grande que le seuil de dépolarisation soit atteint (sommation spatiale) et

donc que le message soit transmis au travers de cette synapse. Plus une trace est spécifique, moins elle a de chance d'être confondue avec une autre, et ainsi plus une odeur est particulière (association avec évènement particulier, caractéristique unique, etc.), moins on a de chance de la confondre avec une autre ou de l'oublier.

L'activation multitrace (2/) implique que lors de la comparaison au percept, plusieurs traces peuvent être activées du fait qu'elles partagent trop de composants pour être différenciées. Lorsqu'un nombre important de traces est activé, les informations évoquées seront moins spécifiques, plus abstraites. Cela s'illustre par le fait que des odeurs qui se ressemblent en qualité sont parfois difficilement différenciables. À l'inverse, si la spécificité de la trace est suffisamment grande, moins de traces seront activées, ce qui évoquera un souvenir beaucoup plus spécifique et précis (cf. Figure 11).

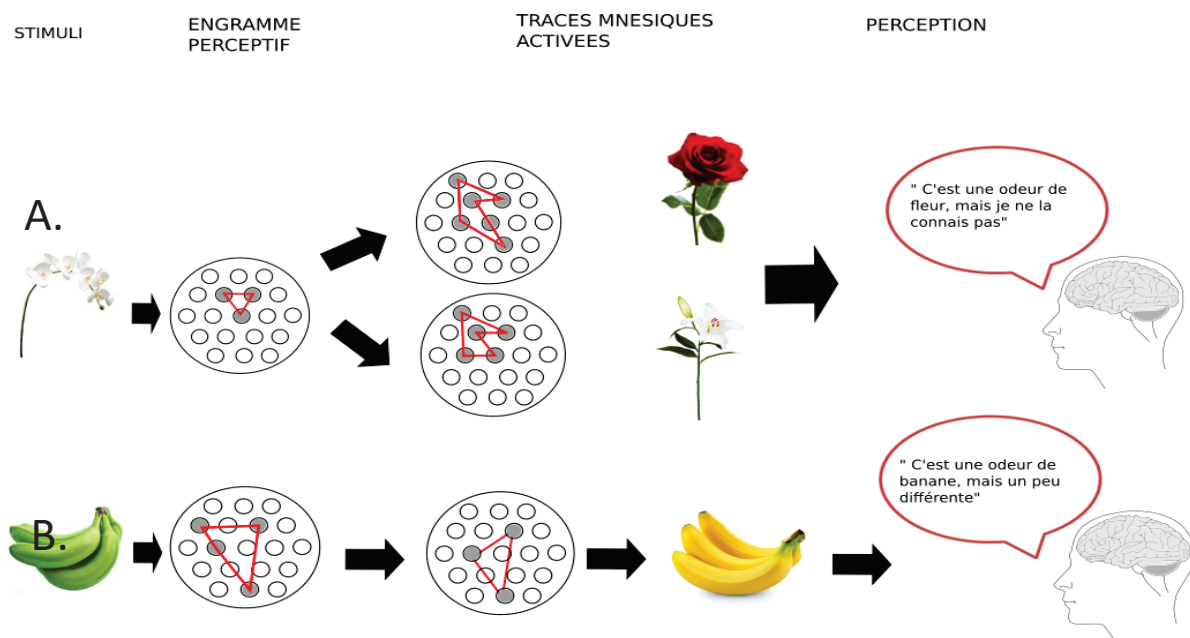


Figure 11. Illustration du modèle ACT-IN : Activation multitrace lors de perception olfactive d'odorant inconnu et connu.

A. Cas d'un objet inconnu. L'odeur de l'orchidée (inconnu) est similaire à au moins 2 traces mnésiques, chacune catégorisée comme « fleur ». La seule information perceptible est donc que l'objet inconnu est perçu comme « une odeur de fleur ».

B. Cas d'un objet connu. Même si l'odeur perçue est différente, elle est suffisamment proche de la trace mnésique de l'odeur de banane, qui n'a pas d'autres traces similaires encodées. L'information est donc spécifique.

Le modèle ACT-IN est très utile pour décrire les processus d'apprentissage perceptif et associatif. Selon ce modèle, la plasticité de la mémoire est due à une implémentation de nouvelles informations dans des catégories existantes ou nouvellement créées pour l'occasion. Durant l'entraînement olfactif, l'exposition répétée à un odorant augmente la force d'intégration des composants de la trace correspondante à l'odeur. Cela augmente la probabilité d'activation de cette trace et donc l'évocation du percept olfactif lors de prochaines stimulations. Durant un entraînement olfactif associatif, les associations créées renforcent également la force d'intégration des composants de la trace correspondant à l'odeur, mais aussi d'autres traces non olfactives contenant ses composants (contextuel, visuel, émotionnel...). Cela provoque l'évocation des éléments autobiographiques associés à l'odeur (cf. Figure 12). Une odeur peut aussi être évoquée par un percept non olfactif qui possède des composants bien intégrés dans la trace correspondant à cette odeur. C'est par exemple la réminiscence de l'odeur de rose à la simple vision d'une photographie du jardin de son enfance.

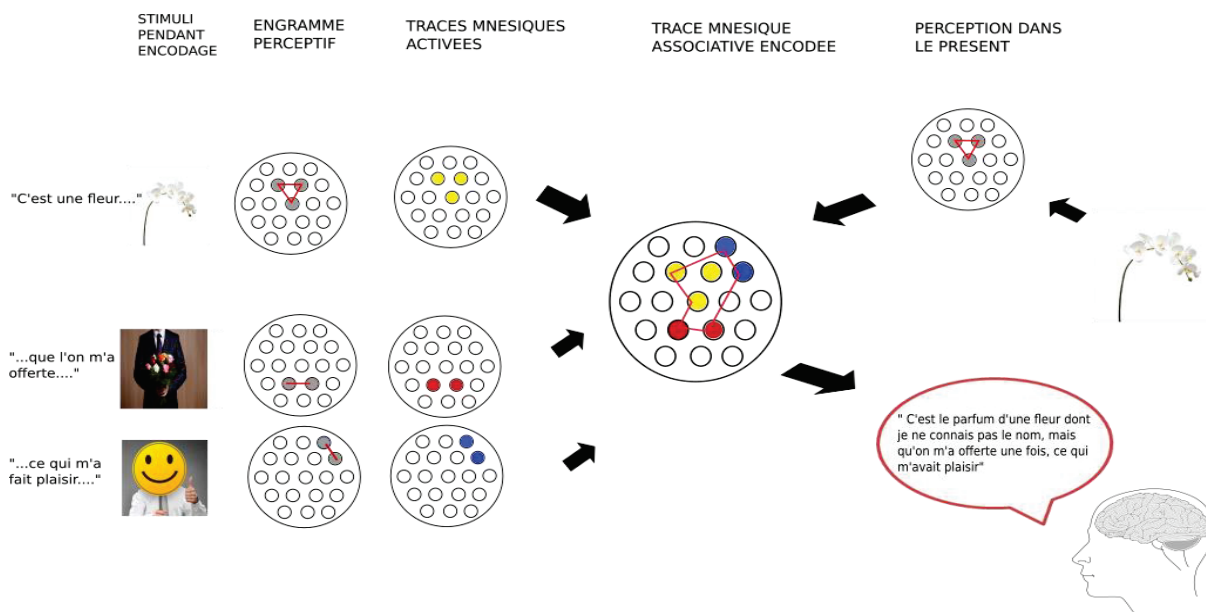


Figure 12. Illustrations du modèle ACT-IN : Encodage et évocation d'un souvenir autobiographique par un stimulus olfactif. Lors de l'encodage, la trace mnésique a été formée par l'association de plusieurs traces et de leurs composants (décrites à gauche). Lors de l'évocation de cette trace pendant la perception d'un stimulus olfactif, tous les composants de la trace sont accessibles.

1.6. La dysosmie, altération de la perception olfactive.

1.6.1. Définition de la dysosmie et de ses symptômes

Comme nous l'avons vu précédemment, l'odorat est un sens malléable et le spectre des perceptions olfactives humaines est extrêmement large. À l'une des extrémités de ce spectre, on trouve la perte, totale ou partielle, de notre faculté de sentir. On appelle **dysosmie** cette altération des capacités olfactives. Cette dernière peut prendre plusieurs formes.

La dysosmie qualitative. Elle peut être décrite comme une distorsion de la qualité olfactive (identification, hédonicité, familiarité...) et comprend la parosmie et la phantosmie.

1/Dans la **parosmie**, les individus perçoivent les odorants de façon inhabituelle. Cela peut se traduire par des problèmes dans la verbalisation de l'odeur, mais également par une perturbation des dimensions perceptives, telle que l'hédonicité. On parle de **cacosmie** lorsque les individus perçoivent comme désagréable une odeur généralement qualifiée d'agréable (Magnavita, 2001). Plus rarement, l'inverse se produit : une odeur généralement considérée comme désagréable est perçue comme agréable : cela est alors parfois désigné comme de l'**euosmie** (Landis et al., 2006).

2/La **phantosmie** est un déficit dans lequel les individus perçoivent des odeurs « fantômes », c'est-à-dire en l'absence de toute source odorante. Les odeurs perçues sont souvent qualifiées de désagréables (Landis et al., 2012).

La dysosmie quantitative. C'est la majorité des cas de dysosmie que l'on rencontre. Dans ce type de déficit olfactif, les capacités de détection et de sensibilité olfactive sont affectées. Une de ces formes d'altération, même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'un déficit, est l'hypersensibilité aux odorants : on parle alors d'**hyperosmie**. Ce type de trouble, bien que rare, est extrêmement handicapant.

N. B. L'hyperosmie a des origines assez spécifiques, par rapport (et nous le détaillerons plus loin) à celles rencontrées pour les autres types de dysosmie. La maladie de Lyme (Puri et al., 2014), des syndromes de migraine chronique (Zargari, 2006), la prise de drogues (Oliver Sacks dans « L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau », 1985), etc. peuvent en être à l'origine.

Toutefois, la plupart des déficits olfactifs quantitatifs se traduisent au contraire par une perte de la sensibilité olfactive : 1/partielle (hyposmie) ou 2/totale (anosmie).

L'**hyposmie** (1/) s'exprime à des degrés variables : elle affecte la détection et l'intensité perçue, différemment selon les odorants. Ainsi, certains odorants ne sont plus détectés, et d'autres peuvent encore l'être, mais avec une sensibilité parfois plus faible. Cela affecte par conséquent la perception qualitative de ces odorants (hédonicité, familiarité, identification).

Dans le cas de l'**anosmie** (2/), aucune molécule odorante n'est détectée par le système olfactif (même si quelques sensations non olfactives, mais liées à la présence d'un odorant peuvent subsister, comme les sensations trigéminales). On décrit généralement ce déficit comme touchant le système orthonasal. Mais en réalité, il n'est pas rare (mais pas non plus systématique) que les fonctions rétronasales soient aussi atteintes (Gudziol, 2001). C'est souvent le cas lorsqu'une structure centrale (aire cérébrale olfactive) est à l'origine du problème.

La dysosmie est donc un trouble protéiforme (i.e. peut prendre des formes très variées), qui possède plusieurs causes et origines (se cumulant parfois). Dans tous les cas de dysosmie (altération qualitative, quantitative partielle ou totale), les différentes dimensions perceptives olfactives sont susceptibles d'être affectées. Cela entraîne parfois (mais pas systématiquement) l'altération d'autres perceptions chimiosensorielles impliquant les systèmes gustatifs et trigéminaux. Tout cela aura des conséquences sur la qualité de vie, que nous détaillons dans ce qui suit.

1.6.2. Conséquences de la dysosmie sur la qualité de vie

Étant donné son rôle dans de nombreuses fonctions adaptatives et hédoniques, il n'est pas surprenant que la perte ou simplement la modification de l'odorat ait des conséquences sur ces fonctions. Cela peut entraîner une mise à mal de notre santé, de notre sécurité et donc de notre

qualité de vie sous différentes facettes. Dans cette partie, nous évoquerons en particulier 1/La perturbation de la détection des dangers. 2/Les conséquences professionnelles. 3/Les modifications du goût et de l'alimentation. 4/Les impacts sur les relations sociales. 5/Les impacts sur les fonctions hédoniques et l'association entre dysosmie et dépression. 6/L'association entre dysosmie et baisse de l'espérance de vie. 7/La variabilité des effets sur la qualité de vie et les phénomènes de compensation. 8/Les effets aggravants.

Conséquences de la dysosmie sur la détection des dangers

La perturbation des capacités de détection du danger (1/) est l'un des aspects les plus préoccupants de la dysosmie concernant la sécurité. Un patient anosmique peut ne plus être capable de détecter olfactivement le gaz, la fumée ou le feu (Blomqvist et al., 2004; Nordin et al., 2011), ou encore de reconnaître olfactivement un aliment avarié (Schiffman, 1997). Ainsi, les risques d'accident liés au gaz, de laisser brûler un plat (Keller and Malaspina, 2013), d'intoxication alimentaire (Santos et al., 2004) ainsi que d'autres types d'accidents domestiques, sont plus grands dans l'anosmie (Bonfils et al., 2008). On peut aussi imaginer l'ampleur de ce problème pour certaines professions (pompiers, plombier, chimistes, ouvriers dans les industries chimiques, personnel de l'entretien du gaz, travaux publics...). Ces personnes ne pouvant plus détecter correctement des menaces chimiques ou physiques (feu) sur leur lieu de travail sont donc plus exposées à des accidents professionnels.

Conséquences sur la vie professionnelle

Certaines professions sont plus impactées par le déficit olfactif (Keller and Malaspina, 2013), provoquant des incapacités de travail et augmentant le risque de faire une faute professionnelle. C'est par exemple le cas pour des cuisiniers ou des employés de l'industrie agroalimentaire, de l'industrie pétrochimique. Mais aussi pour le personnel des services de secours, d'hygiène, de santé, d'aide à la personne, ou encore pour des professionnels de la parfumerie et des arômes, etc. (Magnavita, 2001; Philpott and Boak, 2014). Certaines professions sont même inaccessibles pour les anosmiques, puisque l'anosmie est un critère d'exclusion de l'armée américaine (Nelson, 1988).

Conséquences de la dysosmie sur l'alimentation

Étant donné les liens entre olfaction et gustation, et le rôle de l'odorat dans le plaisir alimentaire, il n'est pas surprenant d'observer, avec le déficit olfactif, des formes d'anhédonies alimentaires. Cette incapacité à ressentir du plaisir en mangeant est loin d'être rare dans les cas de

dysosmie (Devere, 2012; Keller and Malaspina, 2013) ou si ce n'est pas le cas, on observe tout du moins une diminution du plaisir à manger (Ferris and Duffy, 1989). Ceci engendre généralement des modifications du comportement alimentaire (Islam et al., 2015 ; Merkonidis et al., 2015). Parmi ces changements, on peut citer l'ajout de sel (Henkin, 2014), pour compenser un plat devenu trop fade olfactivement (Doty, 2015), la consommation de nourriture plus riche en calories, car plus savoureuse (Kershaw and Mattes, 2018) ou la baisse de la prise alimentaire (Aschenbrenner et al., 2008). Sur le long terme, ce genre de comportement peut même engendrer des problèmes de santé, tels qu'une perte ou une prise de poids (Hummel and Nordin, 2005; Stevenson, 2010; Croy et al., 2014a), ou des carences et des déséquilibres nutritionnels (Ferris and Duffy, 1989). Il semble également que les aspects conviviaux et sociaux de l'alimentation soient impactés. En effet, les personnes atteintes de dysosmie se plaignent régulièrement d'avoir des difficultés à se motiver pour cuisiner pour eux ou les autres (Miwa et al., 2001 ; Temmel et al., 2002), ou à sortir pour dîner au restaurant (Aschenbrenner et al., 2008).

Conséquences de la dysosmie sur les relations interpersonnelles

En perdant leur odorat, certains patients deviennent incapables de sentir leur propre odeur corporelle ou celle de leur habitation. Cela peut même entraîner dans certains cas extrêmes, des problèmes d'hygiène (Blomqvist et al., 2004). Leur incapacité à se sentir, ou à sentir les autres et leur environnement peut entraîner un sentiment d'isolement et de solitude (Sivam et al., 2016). En particulier dans les cas d'anosmie, de nombreux patients témoignent d'une impression de perte de contact avec le monde extérieur et leur entourage (Keller and Malaspina, 2013), ainsi qu'avec leur propre corps (Krajnik et al., 2015).

Ce sentiment d'isolement, accompagné de la crainte d'être confronté à des problèmes d'hygiène, a des conséquences sur la vie sociale des dysosmiques (Nordin et al., 2011). En effet, ils sont nombreux à éprouver des difficultés dans leurs relations avec les autres (Leschak and Eisenberger, 2018). Cela peut s'exprimer par une vulnérabilité émotionnelle (Smeets et al., 2009), et peut se traduire par de l'agressivité (Keller and Malaspina, 2013). Il arrive aussi que cela engendre des troubles dans leurs relations sexuelles, se traduisant par une baisse du nombre des rapports (Hufnagl et al., 2003; Croy et al., 2013). Ces effets sont encore mal connus, et pas forcément systématiques, car ils peuvent être modulés par de nombreux facteurs. Parmi ces facteurs, on peut citer le sexe de la personne dysosmique, son niveau de gêne vis-à-vis des odeurs corporelles ou son niveau de dépression (Gudziol et al., 2009). Par ailleurs, la

communication sociale étant affectée, il a été montré que la dysosmie est parfois associée à une perte d'empathie (Neumann et al., 2012). À cela peut s'ajouter un sentiment d'être incompris, ou que le déficit n'est pas pris au sérieux par l'entourage. Tout ceci est donc source de stress (Levenson, 1985) ou d'anxiété (Chung et al., 2015), voire de symptômes dépressifs.

Association entre dysosmie et dépression

De nombreuses études ont mis en évidence une relation entre les déficits olfactifs et les syndromes dépressifs, mais la nature des liens qui les unissent reste mal connue (Burón and Bulbena, 2013; Croy et al., 2014b, 2014a). Dans l'étude de Kohli et al. (2016), les auteurs apportent des arguments pour le concept de *réciprocité* entre le déficit olfactif et les troubles dépressifs.

D'une part, de nombreuses études ont montré que les performances olfactives étaient affectées dans la dépression (Kamath et al., 2018; Taalman et al., 2017). Cela peut être en partie expliqué par des événements neurophysiologiques consécutifs à la dépression, qui peuvent aussi engendrer des déficits olfactifs. Parmi eux, on peut citer la sécrétion de molécules induite par le stress (cytokines par exemple), qui engendrent des inflammations. Avec la dépression, on observe également parfois un dysfonctionnement de l'amygdale, qui ne projette plus autant dans le bulbe olfactif, ainsi qu'une atrophie de ce dernier (Negoias et al., 2010). Les altérations du sommeil, inhérentes à la dépression (Lacruz et al., 2016), et donc la baisse des capacités cognitives qui en découle, sont également des facteurs pouvant induire des altérations olfactives (Kohli et al., 2016).

D'autre part, les symptômes dépressifs pourraient être consécutifs au déficit olfactif, au niveau neurophysiologique, mais aussi au niveau comportemental. Au niveau neurophysiologique, la proportion des symptômes dépressifs chez les dysosmiques se situe autour de 20 % d'après différentes études (Deems et al., 1991; Smeets et al., 2009). À titre de comparaison, cette prévalence dans la population générale des Pays-Bas (population testée par l'équipe de Smeets) était de 5.2 % en 2010 (de Graaf et al., 2010). On a donc 4 fois plus de dépressifs dans une population de dysosmiques que dans la population générale des Pays-Bas.

Cela pourrait être dû aux liens étroits entre le système olfactif et le système limbique (Rochet et al., 2018). Ainsi, il a été montré, chez le rat que la bulbectomie (ablation du bulbe olfactif) induisait des changements comportementaux, neurochimiques et neuroendocrinologiques semblables à ceux observés chez les patients dépressifs (Song and Leonard, 2005).

D'autres structures non limbiques, mais affectées par la dysosmie peuvent également être impliquées dans les processus dépressifs, comme l'habenula (Oral et al., 2013). Cette structure du tronc cérébral, est en effet impliquée dans la régulation des comportements psychomoteurs et psychosociaux, à travers des afférences du système olfactif. Lors de lésions du bulbe olfactif, il a été montré que cette structure dégénérait, entraînant certains troubles neuropsychiatriques.

Au niveau des comportements (sociaux, alimentaires...) décrits précédemment, la crainte de subir des accidents domestiques, de faire une faute professionnelle, la perturbation d'activités plaisantes ou spirituelles liées aux odeurs sont autant de facteurs qui affectent le bien-être des personnes atteintes. On peut donc supposer que ces altérations de la qualité de vie par le déficit olfactif ne seraient pas sans effet sur l'apparition de symptômes dépressifs dans la dysosmie (Kohli et al., 2016; Sivam et al., 2016; Brand and Schaal, 2017; Rochet et al., 2018).

Il reste de nombreuses inconnues sur **l'association dysosmie/dépression** (notamment sur les mécanismes neurophysiologiques qui la sous-tendent), mais on peut d'ores et déjà définir 3 facteurs à l'origine de la présence ou de l'absence de cette association (cf. Encadré n° 8) : 1/La durée du déficit. 2/La nature des symptômes dépressifs. 3/L'étiologie de la dysosmie.

Encadré n° 8 : Les mécanismes qui sous-tendent l'association dysosmie/dépression

(1/) Les symptômes dépressifs ne sont observables qu'après un certain temps, variable selon les individus, à partir de l'apparition de la dysosmie (Croy et al., 2017 ; Hur et al., 2018 ; Rochet et al., 2018).

(2/) Seulement certains types de dépression sont associés aux déficits olfactifs (e.g. dépressions à troubles thymiques - troubles de l'humeur). D'autres ne le sont pas, comme les troubles bipolaires et la dépression saisonnière (Brand and Schaal, 2017). Le trouble olfactif pourrait donc avoir valeur de diagnostic différentiel.

(3) Certaines dysosmies, telles que la parosmie, sont davantage associées aux troubles dépressifs que les dysosmies quantitatives (Frasnelli and Hummel, 2005).

Dysosmie et espérance de vie

L'étude de Pinto et al. a montré que la dysosmie était associée à une augmentation de la mortalité dans les cinq ans (Pinto et al., 2014). Il est en réalité difficile, de l'avis même des auteurs de cette étude, d'évaluer si : 1/Le déficit est directement responsable de cette augmentation du taux de mortalité. 2/La baisse des performances olfactives n'est qu'un biomarqueur du déclin physiologique et cognitif (Devanand et al., 2015), associé à la mortalité.

Dans le premier cas (1/), le déficit olfactif peut participer à une réduction de l'espérance de vie de manière directe, au travers des dangers auxquels il surexpose le malade (feu, fumée, gaz, produits chimiques, nourriture avariée...). Il peut aussi agir dessus de manière indirecte : la dysosmie est alors responsable d'une baisse de l'espérance de vie (ou du moins d'une dégradation de l'état de santé), étant donné ses conséquences sur la qualité de vie exposées précédemment. En particulier, la malnutrition (Gopinath et al., 2016), le sentiment d'isolement et la prévalence des symptômes dépressifs (Gudziol et al., 2009), sont quelques-uns des facteurs associés à la dysosmie qui peuvent augmenter les risques de mortalité (Van den Broeck, 1995; Wulsin et al., 1999; Gopinath et al., 2012; Devere, 2012; Gilman et al., 2017; Leschak and Eisenberger, 2018).

Dans le second cas (2/), les performances olfactives sont dépendantes de l'état physiologique général (cf. partie 1.4.1) et peuvent donc servir de biomarqueur du déclin physiologique et cognitif associé à une augmentation de la mortalité. Toujours d'après l'étude longitudinale, sur 5 ans, de Pinto et al. (2014), il y aurait 3 fois plus de décès dans un groupe constitué d'anosmiques que dans un groupe contrôle (normosmiques). D'après les auteurs, la condition olfactive est un témoin de facteurs de risque comme l'exposition à des polluants ou à des produits chimiques. Cela est dû au positionnement du système olfactif dans la réception de ces composés volatils (et donc un des premiers systèmes touchés). Par ailleurs, le trouble olfactif semble être un marqueur du déclin cognitif et sa présence serait annonciatrice de déclin menant à la démence (Olofsson et al., 2009) et parfois à la mortalité (Gopinath et al., 2012).

Variabilité des effets sur la qualité de vie et phénomènes de compensation

Pour certains dysosmiques, en plus de tout ce qui a été précédemment évoqué, la dysosmie s'accompagne de la perte de plaisir dans le quotidien (évoqué par les odeurs de fleurs, par les aliments...). La dysosmie a donc un effet négatif sur les aspects hédoniques de la qualité de vie

des personnes touchées (Miwa et al., 2001; Smeets et al., 2009; Croy et al., 2014a; Chung et al., 2015; Rochet et al., 2018). Pourtant, au niveau interindividuel, ces effets ne sont pas ressentis de la même manière, ni avec la même intensité ou gravité. En particulier, la durée, le type et la gravité du déficit semblent influencer la façon dont la qualité de vie est impactée (Croy et al., 2014a; Merkonidis et al., 2015). Curieusement, il y a plus souvent une acceptation de leur condition chez les anosmiques, que chez des hyposmiques (Frasnelli and Hummel, 2005). Dans l'étude menée par Kare (2012), il a même été montré, dans un groupe composé d'anosmiques congénitaux, l'absence de différence notable dans le comportement alimentaire par rapport au groupe contrôle. Il est possible que des phénomènes de compensation soient utilisés par les patients. La compensation, c'est l'ensemble des comportements adoptés consciemment ou non, qui permettent de minimiser l'impact d'un trouble (déficit, maladie) et de ses conséquences sur la vie de tous les jours. La plupart des stratégies de compensation du déficit olfactif reposent sur l'assistance d'un membre de la famille, sur la recherche d'information sur le déficit et sur une volonté d'acceptation ou de relativiser la gravité de son déficit (Blomqvist et al., 2004 ; Steven Nordin et al., 2011).

Les effets aggravants et la pertinence d'une intervention chez les personnes âgées

Il existe des facteurs qui semblent aggraver l'effet délétère de la dysosmie sur la qualité de vie (Croy et al., 2014a), tels que le genre et l'âge. Concernant le genre, les femmes semblent avoir une qualité de vie davantage affectée par la dysosmie (Frasnelli and Hummel, 2005), ce qui est en accord avec les études qui argumentent pour une plus grande importance de l'olfaction chez les femmes que chez les hommes dans la vie quotidienne (Schaal et al., 2000b; Herz and Inzlicht, 2002; Ferdenzi, 2007). Chez les personnes âgées, il semble que la perte olfactive aggrave l'isolement (Leschak and Eisenberger, 2018), la vulnérabilité (Croy et al., 2014a), le sentiment de solitude (Sivam et al., 2016), ainsi que les problèmes de malnutrition (Söderström et al., 2017). Cela peut contribuer à l'association entre les déficits olfactifs et l'augmentation des chances de décès (taux de mortalité mesuré sur 5 ans ; Pinto et al., 2014), plus forte chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (Gopinath et al., 2012). Étant donné la haute prévalence des déficits olfactifs dans cette population (cf. partie 1.4.2), ces résultats nous incitent à imaginer des solutions pour contrer les effets délétères de la dysosmie durant le vieillissement afin d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des personnes âgées.

1.6.3. Étiologie de la dysosmie et cas particulier de la presbyosmie

L'étiologie est la cause, l'origine biologique, d'un trouble. Pour les troubles olfactifs, on différencie 2 catégories d'étiologies selon la durée du déficit : 1/Dans la première, la perturbation des capacités olfactives est temporaire et disparaît d'elle-même après un certain temps. Dans ce type de déficit, il n'y aura le plus souvent aucune conséquence grave sur le long terme. 2/Dans la seconde, la perturbation s'installe sur le long terme (au moins 2 ans) et la récupération est moins fréquente.

Les dysosmies de première catégorie (1/) ne s'installent pas durablement dans le temps et sont considérées comme transitoires. Elles peuvent survenir lors d'une allergie, le temps de la résorption d'un choc ou durant une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS). Parmi ces infections, il en existe une multitude qui peut être associée à des pertes d'odorat temporaires, en particulier la rhinosinusite. La perte de l'odorat est alors provoquée par un renflement des cavités nasales, du fait de l'inflammation des tissus. Lorsque la source de l'infection ou de l'allergie est éliminée de l'organisme, l'odorat revient dans les semaines qui suivent.

Concernant les dysosmies de seconde catégorie (2/), elles peuvent survenir à la suite d'un déficit de la première catégorie à cause d'une complication. Par exemple, dans certains cas de rhinite aiguë, l'obstruction due à un œdème muqueux est normalement temporaire. Une fois la rhinite guérie, si l'obstruction persiste malgré tout, la perte de l'odorat devient une pathologie de longue durée.

On différencie l'étiologie de ce type de déficits olfactifs selon les niveaux de perturbation du système olfactif. Lorsque l'origine du déficit se trouve au niveau des cavités sinonasales, on parle de dysosmie de **conduction**. Lorsque les pathologies atteignent les fonctions de transduction au niveau de l'épithélium, du nerf olfactif ou des structures plus centrales impliquées dans l'olfaction, on parle de dysosmie d'origine **neurosensorielle**. Certaines pathologies peuvent être associées à plusieurs niveaux, et donc relever à la fois de la conduction et de facteurs neurosensoriels. Enfin, certaines dysosmies n'ont pas de cause connue : ce sont les dysosmies **idiopathiques**.

Les dysosmies de conduction

On désigne comme dysosmie de conduction les pathologies dans lesquelles l'accès des molécules aux récepteurs olfactifs est bloqué mécaniquement au niveau des fosses nasales. Il s'agit le plus souvent de dysosmies de type quantitatif. Cette obstruction des voies nasales peut

avoir plusieurs formes. L'une des plus communes se nomme la polypose naso-sinusienne. Il s'agit d'un renflement des muqueuses nasales qui obstruent le passage de l'air dans les cavités nasales. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ce phénomène (Al Jobran et al., 2018). La plupart des polyposes surviennent à la suite d'une inflammation (rhinosinusite chronique et autres IVRS). Cependant, certaines formes seraient d'origine allergique (Jeong et al., 2011), associées à l'asthme (Langdon and Mullol, 2016) ou encore à d'autres pathologies congénitales comme la mucoviscidose (Steinke et al., 2012). D'autres origines, plus rares, sont parfois impliquées dans la formation de polypes : l'exposition à certains polluants ou produits chimiques (Collins et al., 2002), la présence de tumeurs dans les sinus (Fu and Perzin, 1974) ou encore des facteurs génétiques (Luxenberger et al., 2000). D'autres formes d'obstruction nasale, autres que la polypose, peuvent survenir, notamment lors d'accidents impliquant un choc sur le nez. C'est le cas lorsque les structures osseuses ou cartilagineuses sont endommagées (septum nasal, cornet nasal, etc.) ou lorsque se forme un œdème (Howell et al., 2018).

Les dysosmies d'origine neurosensorielle

Dans ce type de déficit, les perturbations sont observées au niveau de l'épithélium olfactif, du nerf olfactif ou des structures plus centrales impliquées dans le traitement du signal olfactif.

Au niveau de **l'épithélium olfactif**, des perturbations structurales et fonctionnelles peuvent survenir, provoquant une mauvaise transduction du signal olfactif. L'une des perturbations les plus fréquentes à ce niveau est la ciliopathie, un type de pathologie qui touche la formation et le fonctionnement des cils des neurones olfactifs. Sans la présence de cils fonctionnels, la reconnaissance des odorants par les récepteurs est impactée. Ce type de pathologie est d'origine génétique et peut s'observer lors de mutations congénitales. C'est le cas, dans le syndrome de Bardet-Biedel (Forsythe and Beales, 2013) ou dans la dyskinésie ciliaire primaire ou DCP, qui provoque également l'apparition de polypes et la mort de neurones olfactifs (Escudier et al., 2006). D'autres types de pathologies peuvent toucher l'épithélium, comme la production de cytokine (en particulier TNF- α) pendant l'inflammation due à une infection de longue durée (de type rhinosinusite chronique), qui entraîne la mort de neurones olfactifs (Lane et al., 2010).

Au niveau du **nerf olfactif**, des traumatismes crâniens peuvent provoquer la section du nerf (Howell et al., 2018), qui ne transmet alors plus aucune information olfactive aux structures centrales.

Au **niveau central**, certaines structures cérébrales peuvent également être directement affectées par des contusions ou des hémorragies dues à un choc. N'importe laquelle des structures impliquées à différents niveaux du traitement du signal olfactif est susceptible de subir ce genre de dégâts. Lors d'un traumatisme crânien, ce ne sont pas seulement les capacités de détection et la sensibilité qui peuvent être impactées, du fait que les aires cérébrales touchées ont différents rôles dans le traitement de l'information olfactive. Par exemple, des lésions dans le cortex orbitofrontal peuvent affecter la capacité de discrimination (Malloy et al., 1993) et des lésions touchant l'hippocampe peuvent empêcher l'identification des odeurs (Levy et al., 2004). De la même manière, des pathologies neurodégénératives ou neurodéveloppementales peuvent toucher les structures centrales et donc également être à l'origine de certaines formes de dysosmie. L'atteinte de la fonction olfactive semble être différente selon la nature et le stade de progression de la maladie (Godoy et al., 2014). Ainsi, des cas de perte sévère de l'odorat ont été observés avec certaines formes de la maladie d'Alzheimer (Doty et al., 1987; Bahar-Fuchs et al., 2010), de Parkinson (Wenning et al., 1995; Landis and Burkhard, 2008; Bohnen et al., 2010; Doty, 2012) et du syndrome de Guam (une pathologie qui regroupe certains des symptômes des deux précédentes (Doty et al., 1991; Doty, 2012)). Le syndrome de Kallmann, un trouble neurodéveloppemental, engendre des troubles olfactifs (on observe un bulbe olfactif atrophié associé à une anosmie complète) (Koenigkam-Santos et al., 2011; Han and Bouloux, 2012). On a aussi mis en évidence un volume plus faible du bulbe olfactif chez des patients schizophrènes (Turetsky et al., 2009). Enfin, certains troubles du spectre autistique (TSA) ont été associés à une modification (positive ou négative, selon les cas) du traitement de l'information olfactive (Wicker et al., 2016).

D'autres pathologies neurologiques et psychiatriques ont également été associées à des troubles plus modérés de l'olfaction. C'est le cas de la maladie de Huntington (Moberg et al., 1987), certaines formes de démence (vasculaire et à corps de Lewy (Bianchi et al., 2015), de dépression (Croy and Hummel, 2017), de sclérose en plaques (Doty et al., 1999), d'apnée du sommeil (Salihoğlu et al., 2014) ou même de troubles post-traumatiques (PTSD) (Cortese et al., 2017). Cela peut conférer au diagnostic des capacités olfactives une valeur de diagnostic précoce et différentiel (cf. Encadré n° 9).

Encadré n° 9 : La dysosmie comme outils de diagnostic précoce

Étant donné la prévalence des déficits olfactifs dans certaines pathologies neurologiques (Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaques, etc.) et psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires, etc.), leur détection est envisagée comme outils de diagnostic dans de nombreuses études (Duda, 2010 ; Bahar-Fuchs et al., 2010 ; Doty et al., 2012 ; Fullard et al., 2016). Ainsi, des chercheurs ont mis en évidence l'utilité du diagnostic olfactif pour déceler des désordres affectifs anxieux (Burón and Bulbena, 2013) et psychiatriques, en particulier chez les enfants et adolescents (Schecklmann et al., 2013). Dans le cas de la maladie de Parkinson (Sommer et al., 2004), le diagnostic olfactif est d'un intérêt tout particulier, car la perte olfactive apparaît avant l'apparition des premiers symptômes moteurs. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer (Haehner et al., 2007), le déficit olfactif pourrait permettre de distinguer des processus spécifiques à certaines formes de la pathologie. Le diagnostic olfactif pourrait ainsi, dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques servir d'outil de diagnostic, précoce et différentiel.

Bien entendu, des pathologies cancéreuses qui peuvent atteindre des zones directement liées à l'olfaction sont aussi susceptibles d'induire des troubles de l'odorat. Par exemple, un neuroblastome (Thompson, 2009) peut toucher le tubercule olfactif ou le noyau olfactif antérieur (Wang et al., 2011). Les traitements médicamenteux, et en particulier les chimiothérapies, sont connus pour avoir des conséquences néfastes sur l'odorat (Chmelar et al., 2015).

Il existe de nombreuses autres causes possibles de dysosmie, que nous ne détaillerons pas ici étant donné leur nombre et leur diversité. Parmi elles, on trouve l'épilepsie, des maladies

systemiques (sarcoïdose, lupus), des perturbations endocriniennes (hyperthyroïdie, diabète), l'insuffisance rénale et hépatique, mais aussi des pathologies iatrogènes (dues à la prise en charge médicale), les conséquences de chirurgies, les radiothérapies, les procédures ORL (Hummel et al., 2012) ou encore la prise de certains médicaments (Yoshida et al., 2017).

Les dysosmies idiopathiques

Lorsqu'on ne peut définir aucune origine, la dysosmie est qualifiée d'« idiopathique ». Les praticiens ORL classifient généralement une dysosmie comme idiopathique lorsque l'ensemble des outils de diagnostic n'ont pas permis de mettre en évidence la cause précise du déficit (Sommer et al., 2004). Le déficit ne peut être alors ni traité (médicaments inefficaces), ni expliqué par aucun antécédent médical ou par les examens.

Le cas de la presbyosmie

Pour résumer, les principales étiologies de la dysosmie sont les dysosmies post-infection, idiopathiques et post-traumatiques (Hummel et al., 2012 ; Fonteyn et al., 2014). C'est ainsi que l'étude de Deems et al. (1991) a montré que sur une cohorte de 750 patients américains, la prévalence des déficits olfactifs était pour 41 % d'origine infectieuse, pour 22 % de forme idiopathique, 18 % d'origine traumatique, et 4 % de forme congénitale. Mais il existe une dernière possibilité de déficit olfactif, lorsque le patient déclare que la perte olfactive s'est produite de façon graduelle avec l'âge. Il s'agit de la *presbyosmie*.

Comme nous l'avons décrit dans la partie 1.4.2, le vieillissement est souvent associé à une baisse des performances olfactives (Doty et al., 1984 ; Murphy, 2002). Pour rappel, la prévalence des déficits olfactifs est très importante après un certain âge : après 80 ans, elle peut atteindre entre 57,4 % et 67,7 % (Murphy, 2002) voire 75 % (DeVere, 2017) de la population selon les études. Avec l'âge, des structures importantes pour l'odorat sont susceptibles de se dégrader, ce qui peut expliquer une partie de ces troubles liés à l'âge. Le terme « presbyosmie » a été proposé par Goncalves and Goldstein (2016) par analogie avec la presbytie (altération sensorielle liée à l'âge en modalité visuelle), qui est un processus normal de vieillissement (altération de l'élasticité du cristallin). La presbyosmie décrit le vieillissement normal des structures périphériques en charge de la réception du signal olfactif, mais aussi des structures plus centrales. Seraient à l'origine de ce phénomène, entre autres : la baisse de l'efficacité du renouvellement des neurones olfactifs (s'il existe de la même manière chez l'homme et chez l'animal, cf. Encadré n° 7), la dégradation des cellules mitrales dans le bulbe olfactif (cf.

Figure 8) ou les déficits cognitifs inhérents à l'âge. La presbyosmie est donc un **processus normal**, même si d'autres événements parmi ceux décrits précédemment peuvent lui être associés. En effet, avec l'âge, les probabilités de traumatisme ou d'infection augmentent, ce qui rend l'identification de l'étiologie de la dysosmie difficile à établir. Il est également difficile de différencier les symptômes dus à un vieillissement des structures, de ceux dus à des facteurs extérieurs (exposition à des composés au cours de la vie, allergie développée avec le temps.).

1.6.4. Diagnostic olfactif et suivi

Comme nous venons de le voir, la dysosmie possède une multitude d'étiologies potentielles. Pour pouvoir soigner le déficit, le traitement doit être adapté pour chaque étiologie, ce qui souligne l'importance du diagnostic. Un diagnostic doit pouvoir établir l'origine de la dysosmie au travers des symptômes, qu'ils soient perceptifs ou non, mais aussi des antécédents du patient ou de l'exploration anatomo-fonctionnelle du système olfactif. Plus le diagnostic sera précis, plus le traitement prescrit pourra être adapté, et donc plus grandes seront les chances de se soigner (meilleur pronostic).

Les symptômes du déficit

Comme nous l'avons vu précédemment, la nature des symptômes d'une dysosmie peut orienter le diagnostic. Pour évaluer ces symptômes, le témoignage des patients constitue l'une des premières sources d'informations. En fonction de la durée du déficit, la gravité des symptômes ou la manière dont la qualité de vie est impactée, il est ainsi possible d'établir un premier faisceau d'indices qui orientent le futur diagnostic. Des cas d'anosmie congénitale peuvent même être déterminés à ce stade, si le patient déclare n'avoir aucun souvenir de perception olfactive de sa vie. De la même manière, si le patient déclare avoir perdu ses capacités olfactives graduellement, cela oriente le diagnostic vers une presbyosmie ; dans ce cas, l'origine plus précise (conduction, centrale...) reste à déterminer par des examens complémentaires (cf. Figure 13).

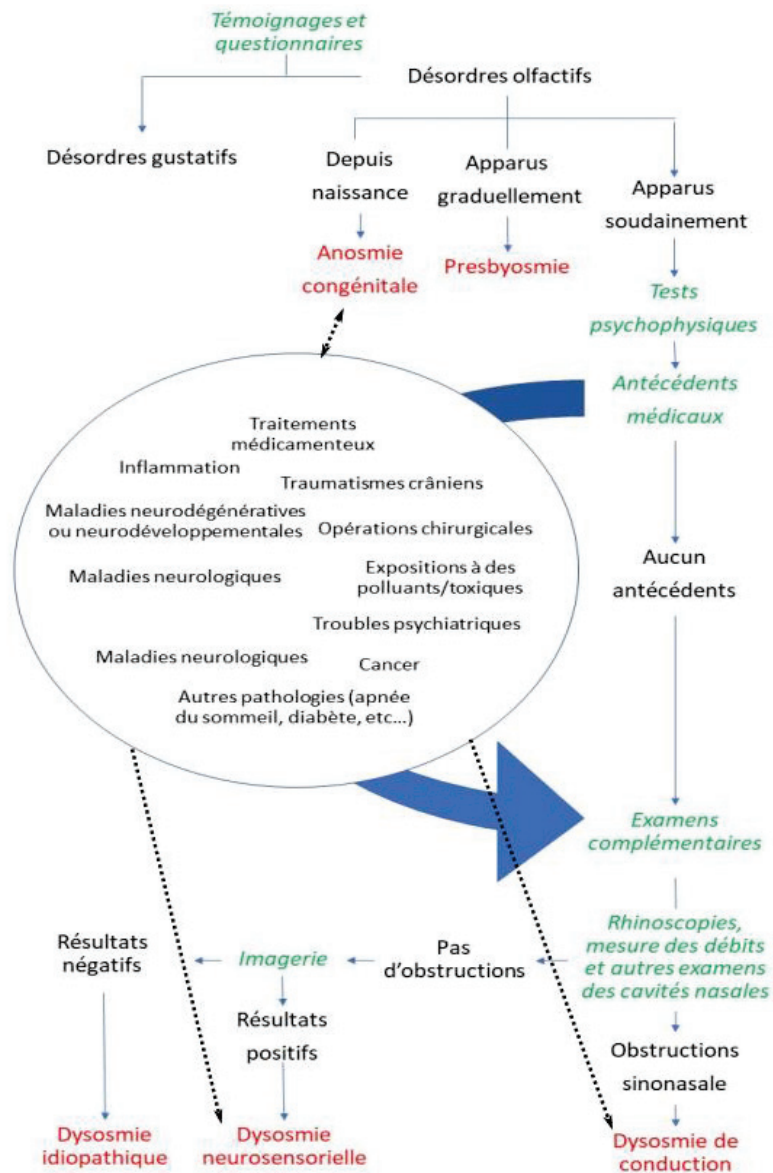


Figure 13. Cheminement menant au diagnostic différentiel de la dysosmie

En vert, les différentes méthodes de diagnostic, utilisées pour retrouver en fonction des résultats obtenus (en noir), les différentes étiologies de la dysosmie (en rouge).

Afin de normaliser les réponses données par les patients lorsqu'ils décrivent leur déficit (et son impact sur la qualité de vie), les professionnels, lors d'un entretien médical, ont souvent recours à des questionnaires standardisés (Croy et al., 2010). Cela peut permettre d'aider le patient à préciser la nature de ses symptômes et parfois de distinguer les troubles olfactifs des troubles gustatifs (Malaty and Malaty, 2013), souvent associés (Soter et al., 2008). Ensuite, dans le but de corroborer objectivement les propos du patient et de mesurer précisément l'étendue des symptômes olfactifs, l'odorat du patient est testé. Pour cela, les cliniciens disposent de

questionnaires adaptés, d'outils de mesures physiologiques, et de tests psychophysiques ; ce sont ces derniers qui sont les plus utilisés du fait de leur efficacité et leur facilité d'utilisation.

Il existe une multitude de tests psychophysiques qui mesurent les performances olfactives (Doty et al., 1995; Rouby et al., 2011). La plupart d'entre eux testent 3 aspects de l'odorat : la sensibilité (mesure du seuil de détection), la discrimination, et l'identification olfactive (Doty, 2015). C'est par exemple le cas du test « Sniffin'Sticks » (cf. Figure 14).

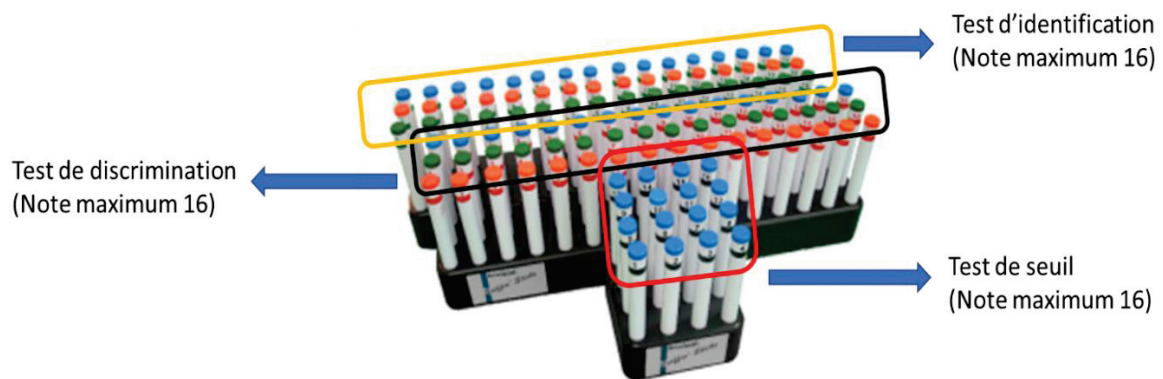


Figure 14. Le test « Sniffin'Sticks ». Il teste la sensibilité (seuil), la discrimination et l'identification sur 16, pour un score total sur 48. *Image extraite de Rumeau et al. (2016).*

En fonction des réponses données à ces tests, le diagnostic peut être orienté : une faible sensibilité, mais des capacités d'identification intactes peuvent orienter vers une dysosmie de conduction. Quant aux tests de discrimination et d'identification, ils permettent plutôt de qualifier des dysosmies neurosensorielles, dues à des altérations au niveau de la transduction du signal ou des structures centrales. Enfin, certains tests évaluent également la mémoire olfactive (Croy et al., 2015) et donc permettent de mettre en évidence des atteintes au niveau du système limbique. Ces tests seront différents selon le nombre et la nature des odorants choisis, eux-mêmes adaptés selon la culture du pays (Thomas-Danguin et al., 2003). Mais surtout, ces tests psychophysiques permettent de mieux qualifier les symptômes de la dysosmie. Ils permettent d'établir, entre autres, si le déficit est qualitatif ou quantitatif, comme décrit précédemment. Sur la base des réponses données à ces tests, on obtient une mesure objective des capacités olfactives, très utile pour suivre l'évolution du déficit. Ainsi, des scores TDI (Threshold=Seuil/Discrimination/Identification) obtenus à l'aide d'un test olfactif « Sniffin'Sticks » (Hummel et al., 1997) avant et après un traitement pourront être comparés afin de quantifier l'évolution des capacités olfactives et donc l'efficacité du traitement.

Les antécédents médicaux

Une fois les symptômes olfactifs identifiés, le praticien tente de compléter son diagnostic en reconstituant l'historique du trouble avec le patient, et d'en apprendre plus sur ses antécédents médicaux. En effet, certains événements (évoqués précédemment) étant souvent associés à des déficits olfactifs, le diagnostic pourra alors apparaître comme évident et nécessiter des traitements adaptés connus. Ainsi, un déficit apparu après une infection (rhinite, rhino sinusite chronique ou aigüe) sera souvent traité par voies médicamenteuses. Si le traitement s'avère inefficace, ou si les antécédents à l'origine du déficit ne permettent pas de localiser précisément la source du problème (traumatisme non localisé, effet secondaires médicamenteux, troubles physiques ou psychologiques, etc.), les cliniciens peuvent alors investiguer davantage. Pour cela, ils disposent d'outils qui permettent d'observer plus directement le système olfactif et son intégrité. Ces outils, en constante évolution, sont de plus en plus fins, et permettent d'établir des diagnostics différentiels, c'est-à-dire d'identifier des étiologies non différenciables par les symptômes ou par les méthodes de test perceptifs, au travers de l'exploration anatomofonctionnelle du système olfactif.

L'exploration anatomofonctionnelle du système olfactif

Ces outils permettent d'observer l'anatomie et de mesurer le fonctionnement des différentes structures impliquées tout au long du traitement du signal olfactif, des fosses nasales aux structures corticales.

Au niveau des cavités nasales (fosses et sinus), l'objectif est principalement de visualiser et de localiser les obstructions qui gênent l'accès des molécules odorantes à l'épithélium. L'une des méthodologies de diagnostic utilisées en routine par les cliniciens est l'exploration directe des voies nasales, par la rhinoscopie des voies antérieures. Celle-ci consiste à observer à l'œil nu les cavités nasales à l'aide d'un simple speculum (pince ouvrante) et d'une lampe (cf. Figure 15A). Elle permet notamment d'observer la présence d'anomalie architecturale (type déviation septale), des anomalies de sécrétion, de la muqueuse olfactive (hypertrophie ou atrophie) ou des polypes. Un autre moyen d'exploration des voies nasales, l'endoscopie nasale (après vaporisation de vasoconstricteur et d'anesthésique), capture à l'aide d'une caméra (nasofibroscopie) des images haute définition des structures supérieures (au niveau du cornet inférieur). Cela permet d'observer d'éventuels œdèmes, polypes, sécrétions séreuses ou purulentes dues à une inflammation, ou même des tumeurs, qui sont invisibles autrement (cf. Figure 15B). On peut également coupler ce type d'examen à une récolte des sécrétions nasales

ou à une biopsie de la muqueuse, ce qui permet l'étude de l'épithélium olfactif. Celles-ci peuvent parfois montrer des signes de désorganisation de l'épithélium, engendrant une perturbation de la transduction (Jafek et al., 2002). La biopsie peut aussi mettre en évidence des phénomènes allergènes par la protéomique (Tomazic et al., 2014) mais aussi permettre d'autres diagnostics non olfactifs (cf. Encadré n° 10). Une autre technique de diagnostic est fréquemment utilisée au niveau des cavités nasales, c'est le CT-scan (ou tomодensitométrie). Celui-ci permet d'observer par rayon X les voies sinonasales (cf. Figure 15C). Celui-ci permet ainsi de détecter des traces d'obstruction nasale chronique, de polypose naso-sinusienne, des traces d'inflammation, de dégâts structuraux postopératoires ou des fractures osseuses dues à des traumatismes en particulier grâce à la digitalisation 3D (Bremke et al., 2009). Parfois, un dentascanner (scanner qui recouvre la cavité buccale), peut être utilisé pour trouver l'origine de certaines cacosmies dues à une infection buccale.

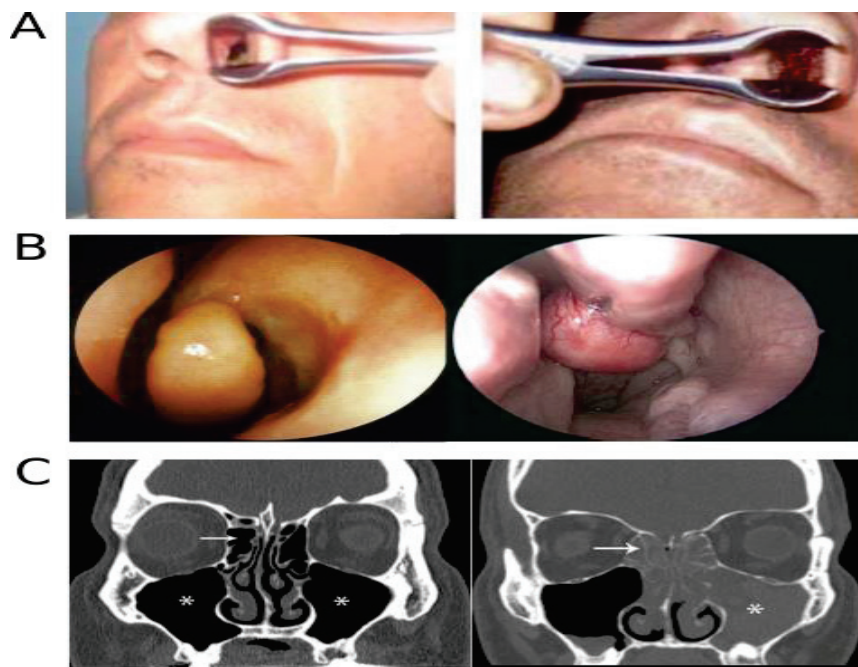


Figure 15. Quelques examens ORL des cavités olfactives.

- A. Rhinoscopie des voies antérieures avant (à gauche) et après (à droite) chirurgie réparatrice.** *Images issues de Mocella et al. (2013).*
- B. Endoscopie nasale montrant le cornet moyen, chez un sujet sain (à gauche), chez un patient anosmique (à droite).** Chez le patient anosmique, on observe un polype de couleur rouge violacée, de nature tumorale (angiofibrome). *Images issues de Coffinet et al. (2004).*
- C. Examen tomodensitométrique (CT-scan) des sinus dégagés (à gauche) et encombrés (à droite).** Les flèches blanches désignent le sinus ethmoïdal et les astérisques désignent les sinus maxillaires. *Images issues de <https://www.mysinuitis.com>.*

Encadré n° 10 : La biopsie de la muqueuse, biomarqueur de maladies neurologiques

Il est intéressant de noter que les maladies neurologiques peuvent avoir des conséquences sur l'organisation de l'épithélium olfactif et de la muqueuse olfactive. Des techniques de biopsie peuvent permettre de récupérer une partie de la muqueuse, sans endommager la fonction olfactive (Escada et al., 2009). L'observation de la morphologie des cellules gliales contenues dans ce mucus peut ainsi contribuer au diagnostic de certaines pathologies développementales comme la schizophrénie (Perry et al., 2002). À l'aide de la protéomique, certaines pathologies neurodégénératives (type Alzheimer) présentent des signatures protéiques au niveau de la muqueuse olfactive (Duda et al., 1999).

Les cliniciens peuvent aussi utiliser la mesure des débits nasaux pour déceler la présence d'obstructions invisibles par les méthodes d'exploration décrites précédemment. En effet, ces obstructions sont susceptibles de provoquer une modification du débit intranasal (Papon, 2010). Plusieurs outils sont disponibles pour mesurer ce débit. Parmi eux, on peut citer le miroir de Glatzel (qui récolte la buée expirée à la sortie des narines), le spiromètre portatif (mesure du volume par minute, inspiré ou expiré). On peut également recourir à la rhinomanométrie (capteur de pression) antérieure (les deux capteurs à la sortie des narines) et postérieure (un des deux capteurs dans la bouche, où la pression est égale à la pression oropharyngée) ou encore à la rhinométrie acoustique. Ce type d'examen peut être couplé à un test allergologique, puisqu'il permet de constater des structures typiques (Percodani and Serrano, 2002) à une réaction allergique (double pli palpébral inférieur).

Si les examens précédents n'ont pas été concluants, et avant de définir une dysosmie idiopathique, il est parfois utile de recourir à l'imagerie anatomique et fonctionnelle. Ainsi, le clinicien pourra observer des anomalies **au niveau des structures centrales** impliquées dans l'olfaction. Concernant l'observation anatomique des structures centrales, on utilise principalement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique. Ce type d'examen, particulièrement adapté pour les cas de dysosmie qualitative, permet notamment d'identifier des tumeurs (cf. Figure 16A), des lésions ou des anomalies anatomiques qui peuvent expliquer le déficit olfactif. Ainsi, certaines anosmies congénitales sont associées à des anomalies du volume du bulbe olfactif et de la profondeur du sillon olfactif (Aiba et al., 2004; Bonfils et al.,

2010; Koenigkam-Santos et al., 2011). C'est aussi le cas pour des dysosmies acquises (Hummel et al., 2015), après une infection (Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2008), un traumatisme (Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006) ou autres (Rombaux et al., 2010). De plus, on peut associer des anomalies structurales dans des cas de maladies neurodégénératives (Wang et al., 2011) ou psychiatriques (Nguyen et al., 2011), à un trouble olfactif. D'autres structures, autres que le bulbe, et endommagées dans le cas de dysosmie peuvent être également observées en imagerie, par exemple l'hippocampe (Levy et al., 2013) (cf. Figure 16D).

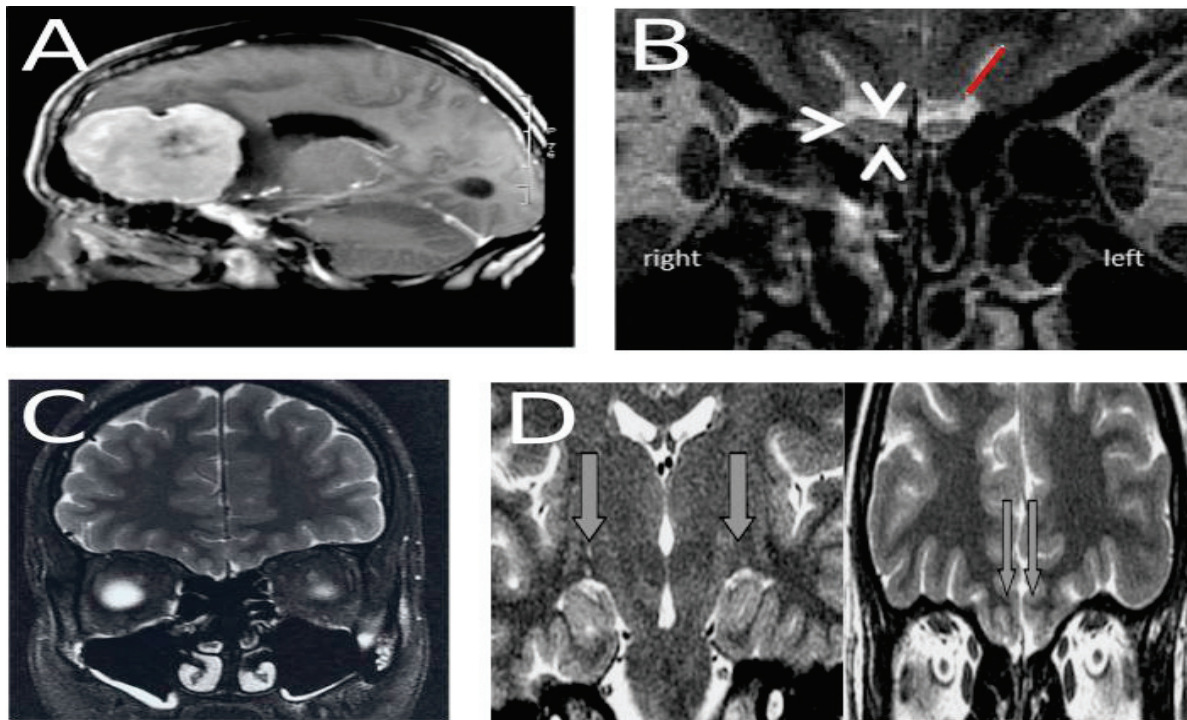


Figure 16. Quelques exemples de l'application de l'imagerie IRM pour le diagnostic de la dysosmie.

- A. **Mise en évidence en IRM cérébrale d'un méningiome olfactif.** Patient anosmique, sans étiologie évidente par les examens habituels. *Issu de Bonfils et al. (2010).*
- B. **Mesure du sillon olfactif en IRM.** Sujet normosmique, avec sillon olfactif en rouge. *Issu de Hummel et al. (2015).*
- C. **Mise en évidence de l'absence de bulbe olfactif.** Patiente atteinte d'anosmie congénitale en IRM. *Issu de Bonfils et al. (2010).*
- D. **Mise en évidence d'une mauvaise rotation bilatérale de l'hippocampe.** Patiente avec une anosmie congénitale. *Issu de Levy et al. (2013).*

D'autres anomalies structurales peuvent être impliquées pour des étiologies particulières. Dans l'étude de Segura et al (2013), on a ainsi mesuré les variations de volume de la matière grise (IRM anatomique avec VBM ou morphométrie cérébrale) et de connectivité anatomique (DTI ou IRM de diffusion) organisée par les faisceaux de matière blanche, en fonction des pertes olfactives liées à l'âge. Il apparaît ainsi que la presbyosmie peut être associée à une diminution du volume de matière grise dans l'amygdale et dans les cortex entorhinal et perirhinal. Concernant la connectivité, on observe que la presbyosmie est associée à une diminution de la densité de fibres de matière blanche au niveau du corps calleux et du faisceau longitudinal supérieur.

Concernant l'observation fonctionnelle de ces structures, deux techniques sont principalement utilisées : 1/la mesure des patterns d'activation par IRMf). 2/L'enregistrement en électro-encéphalographie (EEG) avec la mesure des potentiels évoqués lors d'une stimulation olfactive ou l'analyse en temps fréquence du signal obtenu.

La première (1/) permet d'observer des patterns d'activités spécifiques à la perte olfactive. Ainsi, la presbyosmie est corrélée à une baisse de l'activité dans les aires olfactives comme le cortex piriforme, l'amygdale et le cortex entorhinal (Cerf-Ducastel and Murphy, 2003; Wang et al., 2005, 2010). Dans l'étude de Reichert et al. (2018), les auteurs mettent en évidence des patterns d'activation spécifique plus faibles dans le cervelet et le lobe occipital, corrélés à une baisse des performances olfactives. L'origine neurodégénérative de certaines dysosmies est aussi mise en évidence par des baisses d'activité dans le cortex olfactif primaire lors des premiers stades de développement de la maladie d'Alzheimer (Karunanayaka et al., 2015).

La seconde (2/) permet d'explorer la transmission du signal olfactif, mais peut également apporter des informations supplémentaires sur certains types de lésions post-traumatiques, non visibles par IRM. En effet, un diagnostic peut être émis en détectant des altérations dans le potentiel évoqué olfactif (ou OERP en anglais) (Caminiti et al., 2014), à l'aide d'une analyse en temps fréquence (Huart et al., 2012), ou des changements dans la localisation de source de ces OERP. Celle-ci permet d'identifier des zones d'activité correspondant à un stimulus olfactif, avec une résolution temporelle supérieure à celle de l'IRM (Kettenmann et al., 1997; Lascano et al., 2010).

Intérêt de l'imagerie pour le diagnostic, le pronostic et le suivi

L'utilisation des méthodes d'imagerie est loin d'être systématique. En effet, si elles permettent de préciser l'origine neurosensorielle (taille du bulbe olfactif, lésions de certaines aires...) d'un déficit, le pronostic est souvent défavorable (les chances de guérison sont faibles). Cela s'explique par le fait qu'il est rare de pouvoir intervenir (par chirurgie par exemple) sans que cela soit trop risqué. Son utilisation pour le diagnostic est ainsi discutée par certains (Hoekman et al., 2014). Pourtant, de nouvelles thérapies sont susceptibles d'induire des remédiations au niveau central. C'est le cas de l'entraînement olfactif, que nous détaillerons dans la suite de ce travail, qui peut être tout à fait indiqué lorsque le diagnostic s'oriente vers une dysosmie d'origine neurosensorielle.

Ces outils d'imagerie présentent un intérêt tout particulier dans le suivi du déficit. Elles permettent d'anticiper les chances de guérison d'un patient en fonction notamment d'éléments neuroanatomiques. C'est le cas avec le volume du bulbe olfactif, corrélé positivement avec le taux de récupération des capacités olfactives (Kim et al., 2017; Rombaux et al., 2012). En complément des mesures psychophysiques, les données d'imagerie sont très utiles dans le suivi de l'évolution de la fonction olfactive. On pourra ainsi suivre l'efficacité d'un traitement en mesurant les changements de volume du bulbe olfactif (Negoias et al., 2016; Gellrich et al., 2017) ou la manière dont les structures se connectent fonctionnellement entre elles (Kollndorfer et al., 2014) tout au long du traitement. Cela pourra alors permettre de mieux comprendre pourquoi certains traitements sont efficaces chez certaines personnes et inefficaces chez d'autres, comme c'est le cas avec les procédures d'entraînement olfactif (Kollndorfer et al., 2015) que nous détaillerons dans la suite.

1.6.5. Traitements de la dysosmie

Si parfois la remédiation se fait spontanément (cf. Encadré n° 11) ou les traitements standards s'avèrent efficaces, nous verrons que dans bien des cas, les praticiens se retrouvent désarmés face au déficit. Il faut alors envisager de nouvelles voies thérapeutiques.

Encadré n° 11 : L' « auto »-remédiation des capacités olfactives dans les dysosmies à long terme.

Dans certains cas de déficit olfactif à long terme (plus de 2 ans), on observe parfois une récupération spontanée des capacités olfactives après un certain temps, sans l'aide d'aucun traitement (Mueller and Hummel, 2009). Le pronostic de guérison est en général plus favorable pour les personnes jeunes (Reden et al., 2006), les femmes (Lee et al., 2014), et les déficits de courte durée (Kim et al., 2017), ou pour certaines étiologies (Reden et al., 2007). Des cas de récupération après une dysosmie post-traumatique ont ainsi pu être enregistrés après 5 ans (Sumner, 1964), 7 ans (Zusho, 1982) et 9 ans (Mueller and Hummel, 2009). Dans ces cas-là, les mécanismes supposés sont une reconnexion tardive du nerf olfactif au bulbe, ralentie par une occlusion de la lame criblée. Dans les cas de dysosmie post-infectieuse, le taux de récupération spontanée est meilleur et on observe des remédiations après 2 ans. Les mécanismes impliqués sont dus généralement à une élimination spontanée, mais tardive, de la source d'infection (Lee et al., 2014). Les dysosmies temporaires peuvent donc persister le temps que les synapses finissent de se réorganiser (post-traumatique) ou tant que l'inflammation n'est pas résorbée (post-infection). Cependant, il est malheureusement très difficile d'anticiper ce cas de figure, et de distinguer alors une dysosmie temporaire d'une dysosmie qui s'installe.

1.6.5.1. Solutions classiques (chirurgicale, médicamenteuse...)

Les médecins ORL disposent de deux approches principales pour traiter un déficit olfactif : une approche médicamenteuse et une approche chirurgicale. Le choix de la méthodologie à appliquer dépend de l'étiologie ainsi que du niveau auquel le système olfactif est affecté. Pour chaque étiologie et chaque individu, on prescrira un traitement adapté afin que le pronostic de remédiation soit le meilleur.

Les cas d'une dysosmie de conduction

Un déficit olfactif de conduction temporaire est souvent dû à l'obstruction (par des polypes par exemple) de la cavité nasale pendant une IVRS (par exemple sinusite). La majorité de ces infections étant d'origine virale, les premières voies de traitements symptomatiques sont généralement **médicamenteuses**. Elles consistent en une prescription d'antalgiques et d'anti-inflammatoires pour diminuer l'encombrement nasal. Dans de rares cas où l'origine de l'infection est bactérienne, l'utilisation d'antibiotiques devient justifiée. Dans les cas où une allergie est à l'origine de l'infection, un traitement adapté à l'allergie ou des dispositions pour éviter tout contact à l'allergène devront être pris.

Dans le cas d'infection chronique, cette dernière est en récurrence perpétuelle à cause de sources infectieuses encore présentes (allergène, mucus retenu par des renflements) et l'odorat reste altéré. Si l'infection persiste trop longtemps, le risque de détérioration plus profonde de la muqueuse nasale (et de l'épithélium) après un certain temps est réel. Des traitements plus agressifs et plus longs peuvent alors être prescrits, ou avec des moyens de diffusion plus efficaces. Ainsi, les (gluco) corticoïdes, anti-inflammatoires les plus utilisés, sont généralement prescrits en pulvérisations nasales ou en gouttes, et permettent parfois, mais pas toujours, la disparition des polypes et la récupération de certaines capacités olfactives (Welge-Lüssen et al., 2009). S'il n'y a pas d'amélioration, on peut alors prescrire des corticoïdes par diffusion orale, pour un traitement systématique de l'infection, qui s'avèrera alors plus efficace (Heilmann et al., 2004). D'autres types de solutions médicamenteuses sont susceptibles, selon les situations, de diminuer les infections chroniques et de permettre un rétablissement de l'odorat. Parmi elles, on peut citer des solutions salines (Pynnonen et al., 2007), des anti-leucotriènes, qui ont une action anti-inflammatoire adaptée à des allergies chroniques. À noter que certains antibiotiques sont parfois prescrits (Cervin, 2001).

Dans d'autres cas, les polypes consécutifs à l'infection ne se dégonflent pas (et peuvent participer à une surinfection) ou bien d'autres obstructions d'origines diverses sont présentes. Il est alors nécessaire d'utiliser des **approches chirurgicales**. Le but de ces chirurgies est généralement de rétablir la conduction en éliminant des obstacles au flux d'air. Il peut s'agir de retirer des polypes au niveau des cavités nasales (Dalziel et al., 2003; Newton and Ah-See, 2008), de reconstruire le septum nasal, de modifier la structure osseuse du nez (septorhinoplastie) ou encore de sectionner une partie des cornets nasaux. Là encore, l'efficacité

de cette approche n'est pas parfaite (Damm et al., 2003; Moura et al., 2018) et peut parfois même entraîner des complications postopératoires (Kimmelman, 1994).

Les cas d'une dysosmie d'origine neurosensorielle

Dans le cas d'étiologie impliquant la voie de transduction du signal et les aires cérébrales, la prise en charge de la dysosmie est bien plus complexe pour les médecins ORL du fait du manque d'accès aux structures impliquées. En chirurgie, il est possible de retirer par endoscopie des tumeurs dans les voies olfactives jusqu'à l'ethmoïde (Jankowski et al., 2018). Lorsque cela est justifié, la chirurgie pourra être pratiquée sur des structures plus centrales comme le bulbe et améliorer la condition du patient (Markert et al., 1993). Mais en réalité, le rapport-bénéfice/risque ne justifie que rarement d'opérer le cortex cérébral si la dysosmie est due au fonctionnement des structures centrales. Sauf si cela met en danger la vie du sujet comme dans le cas de tumeurs malignes. D'autres obstructions sont susceptibles d'être ainsi traitées par chirurgie, avec des résultats pas toujours probants. Des pistes médicamenteuses sont également parfois appliquées, pour déclencher des mécanismes de réparation, mais là encore avec des résultats inconstants. Parmi elles, on peut citer le zinc sulfate (Henkin et al., 1976), la caroverine (Quint et al., 2002), certaines vitamines (Duncan and Briggs, 1962; Kruse and Cambron, 2011) ou encore l'acide alpha lipoïdique, censé générer de nouveaux neurones olfactifs (Hummel et al., 2002).

Dans les cas de parosmie et de phantosmie, des traitements médicamenteux spécifiques sont prescrits, à base d'antiépileptiques, d'antidépresseurs, mais montrent des limites dans leur efficacité. Dans des cas particuliers impliquant des neurones olfactifs anormaux, une chirurgie prélevant la partie de l'épithélium olfactif (Leopold et al., 1992) semble avoir montré une certaine efficacité. Enfin, dans les cas de dysosmie congénitale, aucun traitement ne semble être efficace (Goncalves and Goldstein, 2016).

1.6.5.2. Solutions innovantes

Comme évoqué précédemment, les traitements généralement prescrits sont limités dans leur efficacité. Ces dernières années, l'avancée des connaissances sur plusieurs aspects de l'organisation du système olfactif, du point de vue périphérique ou central, a eu des implications directes sur la compréhension de la dysosmie, et a permis d'identifier ainsi de nouvelles voies thérapeutiques. Ainsi, des traitements innovants à base de thérapie génique (pour les ciliopathies), hormonale, à base de dopamine, de théophylline, ou de TGF, ont montré des résultats encourageants (Welge-Lüssen et al., 2009). Également, certaines méthodologies plus originales sont en cours d'étude pour les effets bénéfiques qu'elles pourraient avoir dans certains cas, comme l'acupuncture (Dai et al., 2016) ou l'hypnose (Bornamanesh et al., 2013). Mais de toutes les méthodologies innovantes, c'est sans doute l'entraînement olfactif qui présente le plus de potentiel, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

1.6.5.3. Entraînement olfactif

Pour de nombreux patients atteints de dysosmie, les traitements classiques peuvent s'avérer lourds et inefficaces ; il a donc fallu envisager de nouvelles solutions thérapeutiques moins contraignantes et plus efficaces. Lorsqu'on a observé une amélioration des capacités olfactives chez l'Homme au fur et à mesure de l'exposition à des odorants (Cain et al., 1995), l'idée d'un entraînement olfactif a vu le jour. Cette procédure, qui consiste à exposer un sujet quotidiennement à des odorants pendant une période délimitée, a été appliquée à des patients dysosmiques pour la première fois dans l'étude de Hummel et al. (2009b) et a montré des résultats très encourageants. Dans cette étude, 4 odorants identifiés par des étiquettes apposées sur le flacon étaient présentés aux patients 2 fois par jour (matin et soir). Ces odorants avaient été choisis afin de recouvrir au maximum l'espace perceptif olfactif représenté par toutes les odeurs possibles (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013), tel que théorisé par Henning en 1919, c'est-à-dire : fruité, fleuri, résineux, aromatique, épicé, fétide (Madany Mamlouk et al., 2003). Avant et après une exposition quotidienne pendant 12 semaines, les capacités olfactives étaient mesurées grâce à un test Sniffin'Sticks qui donne un score TDI maximal de 48. Un score supérieur ou égal à 30,5 classe le sujet comme normosmique, entre 16,5 et 30 comme hyposmique, et en dessous de 16,5, comme anosmique. Les auteurs ont constaté une amélioration clinique du score olfactif (>6 points TDI en plus) pour environ 30 % des patients dysosmiques (post-infectieux, post-traumatique et idiopathique longue durée), contre 6 % dans

le groupe de patients « contrôles » (qui n'ont suivi ni entraînement ni autre traitement). Il convient de préciser que c'est en fait la différence de sensibilité olfactive qui explique cette augmentation du score, les capacités de discrimination et d'identification n'étant pas améliorées significativement. En plus de l'efficacité de ce protocole, l'un des aspects les plus remarquables dans ces résultats est que l'amélioration des performances est indépendante de l'étiologie des patients entraînés. C'est pourquoi cette étude a engendré un engouement tout particulier pour la procédure d'entraînement olfactif, afin de soigner des dysosmiques pour qui les traitements usuels ont échoué. Ainsi, plusieurs études ultérieures utilisant cette approche ont montré une amélioration des capacités olfactives aussi bien pour des dysosmies idiopathiques que pour des dysosmies d'origine post-traumatique et post-infectieuse (Hummel et al., 2009b ; Konstantinidis et al., 2013), ou encore d'origine neurodégénérative (Haehner et al., 2013) pour des patients parkinsoniens. Cette procédure n'étant pas efficace dans tous les cas (30 % environ d'amélioration clinique notable), de nombreuses études ont également étudié la possibilité d'améliorer l'efficacité de ce protocole. Pour cela, il a été envisagé d'augmenter la durée d'entraînement (Geißler et al., 2014), la concentration des stimuli (Damm et al., 2014), ou encore d'associer l'entraînement avec un traitement médicamenteux (Fleiner et al., 2012). Mais jusqu'à maintenant les succès en termes d'optimisation sont restés modestes, ce qui peut s'expliquer par le fait que les mécanismes qui sous-tendent cette remédiation des capacités olfactives ne sont pas encore bien élucidés.

Dans un premier temps, il a été envisagé que l'amélioration des performances était due à des modifications périphériques uniquement (expression de nouveaux récepteurs olfactifs), car c'est une amélioration de la sensibilité, et non des capacités d'identification ou de discrimination, qui a été obtenue (Hummel et al., 2009). Mais plus récemment, une étude a montré par imagerie que cet entraînement pouvait également induire une réorganisation de la connectivité fonctionnelle (Kollndorfer et al., 2015). Ceci, grâce à des mécanismes de plasticité synaptique, similaires à ceux évoqués précédemment dans l'apprentissage perceptif (Kollndorfer et al., 2014). De plus, la nature des stimuli à utiliser dans l'entraînement reste encore sujette à la discussion. En effet, certaines données ont montré que l'action de flairage (sans odorant, ou à concentration faible) pourrait suffire à engendrer des mécanismes de remédiation (Damm et al., 2014). Quoi qu'il en soit, l'entraînement olfactif représente une alternative réellement intéressante et prometteuse pour les patients dont la dysosmie n'est pas soignable par les moyens habituels (Goncalves and Goldstein, 2016). De plus, cette procédure est facilement applicable, efficace et possède un bon niveau d'acceptabilité par les patients

(Patel, 2016; Pekala et al., 2016). Cependant, elle présente certaines limites lorsqu'elle est appliquée à des personnes âgées, puisque cette procédure ne semble pas augmenter les capacités d'identification aux odeurs, malgré une amélioration du score TDI (Birte-Antina et al., 2018). Cela pourrait être dû aux difficultés cognitives rencontrées par les personnes âgées. L'amélioration de son efficacité est donc aujourd'hui un défi : il s'agit de tenter de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la remédiation olfactive par l'entraînement, afin d'optimiser le protocole ou son champ d'application. À terme, cette procédure pourrait permettre, en complément des autres traitements évoqués précédemment, d'élargir le champ des dysosmies traitables et de diminuer celui des pathologies incurables, à condition d'adapter à chaque étiologie le ou les traitements qui conviendront le mieux. (cf. Figure 17).

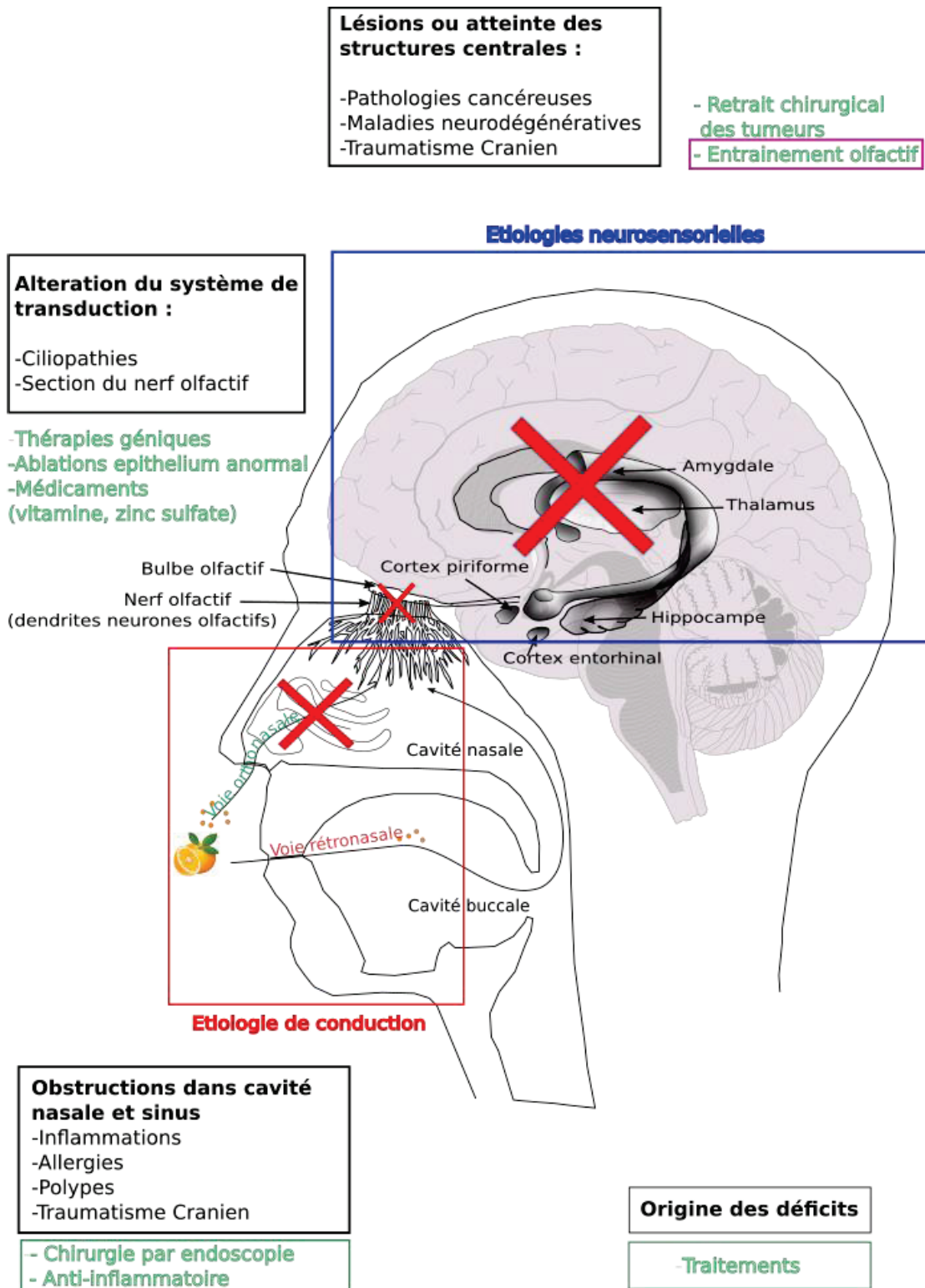


Figure 17. Quelques exemples d'étiologies de la dysosmie et de traitements adaptés

En noir, les principales causes de déficits olfactifs et le niveau auquel on les observe. En vert, les traitements le plus souvent utilisés pour chaque étiologie.

1.7. Conclusion générale de l'introduction

Espérons qu'à la lecture de cette introduction, le lecteur sera persuadé que l'odorat est pour l'homme un sens essentiel à notre sécurité, notre équilibre nutritionnel, affectif, à notre plaisir et notre bien-être. Sans lui, le plaisir de certaines activités peut être altéré, voire même absent. Tom Herrmann, un américain de 59 ans et anosmique depuis ses 35 ans, qualifie le monde qu'il perçoit comme « plat, au mieux représenté en 2 dimensions ». Bernard Perroud, un français atteint de dysosmie depuis 11 ans, créateur et administrateur de la plateforme « sos-anosmie » (cf. Encadré n° 12), témoigne de son impression de vivre dans un bocal et de voir le monde à travers une épaisse vitre.

Encadré n° 12 : « Sos Anosmie » et « Olfaction.cnrs »

« Sos Anosmie » est un site créé par Bernard Perroud, un anosmique qui a perdu l'odorat en 2007. Ce site francophone regroupe et référence des informations à destination des anosmiques qui souhaitent en savoir plus sur leur déficit. Il permet également à des dysosmiques d'échanger sur leur déficit et ses conséquences au quotidien, afin de se soutenir. Il est le support d'une association de soutien, l'Association Française pour l'Anosmie et l'Ageusie, qui organise des événements et des rencontres entre spécialistes, professionnels du domaine et patients afin d'échanger leurs expériences et leurs connaissances. L'objectif est également de s'adresser au grand public, ainsi qu'aux institutions, afin d'offrir une meilleure visibilité sur ce handicap encore très peu reconnu.

Le site web « olfaction.cnrs.fr » est une plateforme web dédiée à l'odorat et ses troubles, créée sous l'impulsion de scientifiques et de médecins, notamment Moustafa Bensafi, chercheur au CNRS. Ce site met à disposition du grand public des informations sur l'état de la recherche à ce sujet, actualisées en fonction des publications scientifiques. Il a aussi pour vocation de mettre en contact des associations de patients français et étrangers, ainsi que de mettre en place un réseau scientifique international dédié au domaine.

Ce genre de témoignage permet de mieux appréhender la manière dont les personnes atteintes de dysosmie ressentent leur déficit, qui est pourtant souvent négligé et peu reconnu par les institutions. À travers la perte de l'odorat, c'est tout un pan de notre perception du monde qui disparaît, tout un monde d'expériences sociales et de plaisir qui s'évanouit. On doit alors renoncer à certaines émotions, certains souvenirs qui n'auront plus alors la même force

évocatrice. Sans odorat, plus de madeleine de Proust ! Pourtant, la perte de l'odorat n'est pas forcément une fatalité : comme nous allons le voir, le cerveau, grâce à sa formidable plasticité est capable de compenser certains effets de la dysosmie, et si l'on aide un peu, peut parfois même y remédier.

2. PROBLÉMATIQUES

Le travail de thèse développé ci-après s'articule autour de deux problématiques principales.

Première problématique. La littérature récente nous montre que l'odorat est un sens essentiel à notre survie et notre bien-être (à travers l'alimentation, notamment). Son déficit, même si l'individu n'en a pas conscience, ne peut donc être sans conséquence sur sa qualité de vie. Or, par sa nature protéiforme et parfois invisible, ce déficit est parfois difficile à détecter, même pour l'individu concerné, d'autant plus qu'il est souvent confondu avec des déficits gustatifs. S'il est possible de réaliser des examens individuels poussés lors d'une consultation ORL (scanner, rhino-endoscopie...), cela implique que le patient doit être suffisamment conscient et soucieux de son problème (autodiagnostic) pour solliciter ces examens. On fait donc face, sur la base de ces consultations, à une **première problématique** évidente : celle de la mauvaise représentation que l'on a de la prévalence réelle du déficit olfactif dans la population, à laquelle s'ajoute une totale déconsidération de l'importance de ce trouble (par rapport aux troubles de la vision ou de l'audition par exemple). Pour pouvoir sensibiliser l'opinion publique et les institutions médicales sur ce déficit dans la population française, il est pourtant nécessaire de mieux préciser cette prévalence en mettant en place des tests adaptés et en ayant un échantillon le plus large possible. Ceci permettra de mesurer l'ampleur du problème dans une population spécifique vulnérable à ce genre de déficit, celle des personnes âgées.

Les outils du diagnostic clinique ont donc besoin d'être adaptés pour permettre le dépistage de ce type de déficit à l'échelle d'une population. Notre **premier objectif** consistera à développer une nouvelle méthodologie de diagnostic du déficit olfactif et à l'utiliser en France dans un très grand échantillon d'individus de tous âges, afin d'évaluer la prévalence de ce déficit notamment dans la population âgée. Appréhender les conséquences de ce déficit, sur l'alimentation en particulier (une des fonctions principales de l'odorat), constituera notre **second objectif**.

L'étude 1 répondra au premier objectif en mettant en œuvre une nouvelle méthodologie de test olfactif, basée sur une approche de science participative. Cela nous permettra, pour la première

fois en France, de tester l'odorat d'un très large échantillon d'individus, de manière homogène dans tout le pays. De plus, la base de données constituée (informations sur l'âge, le sexe, le tabagisme, etc.) nous permettra de mieux cerner les facteurs de risques associés à la dysosmie, tels que le vieillissement.

L'étude 2 répondra à notre second objectif en testant les différences de comportements alimentaires selon les aptitudes olfactives (dysosmie ou normosmie : testées grâce aux outils développés dans l'étude 1). Cette étude permettra d'identifier d'éventuelles adaptations du comportement alimentaire en réponse à la dysosmie. Ces adaptations, si elles peuvent permettre de minimiser l'impact de la dysosmie sur l'alimentation, pourront avoir d'autres conséquences sur l'état de santé général et participer à masquer l'importance du déficit.

Deuxième problématique. Dans une société vieillissante, la prévalence des déficits olfactifs dans la population âgée relève du problème de santé publique, comme nous le verrons dans les résultats de l'étude 1. S'il s'agit d'un déficit de conduction (polype, obstruction des voies olfactives...) il peut être traité efficacement par des traitements médicamenteux (corticoïde, anti-inflammatoire, etc..) ou chirurgicaux (polypectomie, éthmoïdectomie, etc..). Mais dans beaucoup d'autres cas, le déficit est d'origine neurosensorielle (périphérique ou centrale : destruction du nerf olfactif lors d'un trauma, conséquences post-infectieuses, troubles cognitifs, etc.), ou encore d'origine inconnue (idiopathique) : la **problématique** réside dans le fait que, dans ces cas, la dysosmie n'est pas traitable par les voies classiques. Devant le manque de moyens de traitement de la dysosmie dans ces cas, il est donc nécessaire d'améliorer notre compréhension des processus qui la sous-tendent pour pouvoir identifier de nouvelles cibles et outils thérapeutiques. Dans ce contexte, des études ont montré qu'une exposition répétée à des odorants pouvait entraîner une amélioration des capacités olfactives chez des patients dysosmiques post-infectieux, suggérant qu'il existe des mécanismes de modulation de la perception olfactive même en cas de déficit. Toutefois, l'efficacité de ce type d'intervention a ses limites et ses mécanismes sont encore mal compris. Dans l'espoir de pouvoir utiliser efficacement des traitements reposants sur une version améliorée de ce paradigme d'entraînement, il convient d'en apprendre plus sur ses modalités d'action et sur ses limites.

Le **troisième objectif** de cette thèse est donc de mieux comprendre comment la perception olfactive (dysosmique ou non) peut être modulée et améliorée par l'entraînement, et quels sont les facteurs qui peuvent influencer l'efficacité de cet apprentissage. Le **quatrième objectif** consiste à appliquer nos résultats pour proposer des pistes de remédiation basées sur

un entraînement plus efficace et plus adapté. Le **cinquième et dernier objectif** de ce travail de thèse consiste à proposer une réflexion plus générale sur la prise en charge des déficits olfactifs, et proposer de nouvelles pistes thérapeutiques ou innovations pour soulager les patients. Les études 3 et 4 répondront au troisième objectif. En particulier, l'étude 3 mettra en œuvre une exploration anatomique des structures cérébrales impliquées lors de l'amélioration des performances olfactives de patients dysosmiques, à la suite d'un entraînement. L'étude 4, quant à elle, s'intéressera à l'influence de la mémoire et de son évocation sur la perception olfactive. Enfin, l'étude 5 répondra aux objectifs quatre et cinq. Il s'agit d'une preuve de concept sur l'efficacité d'une procédure d'entraînement olfactif contextualisé, inspirée des résultats des études 3 et 4. À l'issue de ce cette cinquième étude seront discutés les différents aspects de l'objectif cinq concernant le traitement de la dysosmie, mais aussi son diagnostic et la gestion de ses conséquences dans la vie de tous les jours.

3. RÉSUMÉ DES ARTICLES

Dans cette partie, nous présentons les 5 études de ce travail de thèse. Trois articles sont publiés (étude 2, 4 et 5), un article est en révision (étude 3) et le dernier est en cours de préparation (étude 1). Nous présentons ici un résumé de ces études et de leurs principaux résultats. Nous discuterons plus longuement ces résultats en les mettant en lien avec nos problématiques initiales dans la section 5. Discussion qui suit les articles.

Pour répondre au premier objectif qui consistait à établir un état des lieux de la condition dysosmique en France, **l'étude 1** s'est déroulée en deux phases : une phase de validation de la méthodologie de test, avec la constitution d'un modèle prédictif et une phase de diagnostic olfactif à grande échelle utilisant ce modèle. Dans la première phase, nous avons établi le diagnostic ORL de dysosmie (sans distinction de gravité) chez 20 participants, et inclus un échantillon de 20 normosmiques (groupe contrôle) de façon à ce que les deux groupes soient équilibrés en âge et en sexe. En parallèle, nous avons développé dans notre laboratoire un test olfactif simple, rapide et à usage unique, qui repose sur un système de carte contenant 8 pastilles odorantes à gratter. Les scores d'identification et les notes d'intensité obtenues dans ce test, en particulier, ont ensuite permis d'établir un modèle de probabilité, qui détermine en fonction des évaluations données pendant le test, la probabilité d'appartenir à la classe « dysosmique ». Dans la seconde phase de cette étude, le test développé pendant la première phase a été envoyé aux participants par voie postale. À travers une méthodologie de science participative, les réponses de 3865 personnes ont été recueillies en ligne dans toute la France durant une période de trois

mois. En appliquant le modèle développé dans la phase 1 aux réponses obtenues dans la phase 2 nous avons obtenu, pour chaque participant de la phase 2, la probabilité d'être dysosmique et nous avons ainsi pu classer les participants selon 3 classes : « dysosmique », « normosmique » ou « à risque ». En plus des réponses au test, des données démographiques (âge, sexe, catégories professionnelles, etc.) ont été recueillies, ce qui nous a permis de mettre en évidence l'âge et le sexe comme des facteurs déterminants dans la prévalence des déficits olfactifs. En particulier, les individus masculins et âgés sont le plus touchés par le déficit olfactif. Nos résultats montrent que dans la population générale, la prévalence des déficits olfactifs en France est de 11 %, et qu'après 50 ans cette prévalence est de 20 % et atteint 23 % des hommes. Ces proportions sont en accord avec les études menées dans d'autres pays, et restent très certainement sous-estimées (car une proportion non mesurable de personnes à risques est susceptible d'être dysosmique). Étant donné le vieillissement actuel de la population dans nos sociétés modernes (en particulier dans les pays occidentaux), l'augmentation de la prévalence des déficits olfactifs avec l'âge est préoccupante. D'autant plus que le déficit olfactif n'est pas sans conséquences. En effet, comme nous l'avons évoqué en introduction, ce déficit impacte la qualité de vie. On suspecte notamment des modifications de l'alimentation.

L'étude 2 nous a permis d'éclaircir ce point. Dans cette étude, nous avons pu en apprendre davantage sur les comportements alimentaires engendrés par le déficit olfactif (second objectif). Cette étude s'est déroulée en trois phases : une phase de validation et de caractérisation des stimuli olfactifs, une phase d'étude de la perception de ces stimuli selon l'état olfactif du sujet (dysosmique ou normosmique) et enfin, une phase d'étude des comportements alimentaires associés à cet état. Dans la première phase, nous avons demandé à 111 sujets d'identifier et d'évaluer l'intensité, l'hédonicité, la familiarité, la comestibilité et l'irritation de 8 stimuli odorants. Dans cette phase, nous avons notamment pu confirmer que ces 8 odeurs recouvraient bien l'espace perceptif olfactif. Dans la seconde phase, nous avons obtenu les mêmes jugements de la part de 39 dysosmiques diagnostiqués par des médecins ORL et de 40 sujets normosmiques (ces deux échantillons sont indépendants de l'étude 1). Nos résultats ont montré des différences de perception entre les deux groupes, mais une similarité dans la catégorisation des odorants notamment en fonction de leur comestibilité (comme dans l'étude 1). Dans la troisième phase, nous avons pu mettre en évidence des différences : (1) Dans l'ouverture du répertoire alimentaire, puisque les patients dysosmiques semblent être plus réticents à goûter de nouveaux plats. (2) Dans le plaisir alimentaire, qui est diminué avec la dysosmie. (3) Dans l'ajout de condiments : les dysosmiques disent utiliser davantage de mayonnaise, de sucre, et

de crème fraîche, que nous interprétons comme un mécanisme de compensation permettant de pallier la baisse du plaisir gustatif. Sur le long terme, ces modifications du comportement alimentaire sont susceptibles d'induire des troubles sévères (déséquilibre nutritionnel, perte ou prise de poids...). On a donc bien mis en évidence dans cette étude que la dysosmie pouvait avoir des conséquences sur l'alimentation, de manière directe (plaisir de manger) ou de manière indirecte (compensation et en fin de compte l'équilibre nutritionnelle). Cela est d'autant plus problématique pour des populations déjà fragilisées, comme les personnes âgées, qui sont déjà sujettes à des troubles alimentaires.

Pris ensemble, les résultats des études 1 et 2 nous informent sur l'importante prévalence des déficits olfactifs en France et leurs conséquences sur l'alimentation. Prévenir ce type de dégradation de la qualité de vie est donc susceptible de devenir un nouvel enjeu de santé publique. Devant l'ampleur de ce problème et le manque de solutions de remédiation satisfaisantes (comme évoqué dans l'introduction de ce travail), il devient essentiel pour les personnes atteintes de dysosmie de pouvoir avoir accès à de nouvelles solutions de traitement. Ces solutions devront être efficaces, adaptées, mais aussi les moins contraignantes possibles, étant donné les difficultés des personnes âgées à suivre un traitement. Parmi ces solutions figure l'entraînement olfactif, qui a montré son efficacité par le passé, possède une grande facilité de passation ainsi qu'une capacité à agir sur des dysosmies d'étiologies variées.

Les études 3 et 4 avaient pour but de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la remédiation de la perception olfactive par l'entraînement, et dégager des pistes d'optimisation de la méthode d'entraînement (troisième objectif). **L'étude 3** nous a permis de suivre des changements structuraux de la matière grise après un entraînement olfactif chez des patients atteints d'hyposmie à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS). Comme nous l'avons déjà évoqué, les IVRS sont la principale source de déficit olfactif. Dans cette étude, nous avons constitué 2 groupes : un groupe contrôle de 31 sujets diagnostiqués comme normosmiques et un groupe de 30 patients diagnostiqués comme hyposmiques par des examens ORL et psychophysiques. Chaque groupe a suivi un entraînement olfactif pendant une période de 12 semaines. Cet entraînement consistait à sentir 4 stimuli olfactifs 2 fois par jour pendant 10 secondes. Les odorants étaient présentés sous forme de flacons étiquetés avec les descripteurs suivants : « rose », « eucalyptus », « citron » et « clou de girofle ». Avant et après la période d'entraînement, le volume de matière grise était calculé dans tout le cerveau à partir d'images T1 obtenues par IRM anatomique 3 Tesla, et leurs performances olfactives étaient mesurées à l'aide du test Sniffin'sticks (score TDI de seuil/discrimination/identification sur 48).

L'entraînement a permis d'améliorer significativement les performances olfactives, non seulement en termes de seuil de détection, mais aussi de discrimination et d'identification. Les études antérieures montrent que l'amélioration des capacités olfactives, quelles qu'elles soient, s'accompagne d'une augmentation de la matière grise dans des aires cérébrales impliquées dans l'olfaction et en particulier le cortex olfactif primaire. Pourtant, nos résultats n'ont pas permis de montrer d'augmentation significative du volume de matière grise dans les structures du cortex olfactif primaire après 12 semaines d'entraînement. Une augmentation du volume de matière grise dans le bulbe olfactif a bien été observée, mais elle n'était pas significative. En revanche, on a constaté une augmentation significative du volume de matière grise dans certaines structures secondaires impliquées dans le traitement de l'information olfactive, telles que l'hippocampe, le thalamus et le cervelet. Ces aires étant respectivement associées à la mémoire autobiographique, l'attention et les mécanismes moteurs (dont le flairage), on attribue ces variations à des mécanismes liés à la répétition - sur une longue période - de la tâche d'exposition olfactive. Le cortex orbitofrontal supérieur/médian gauche était aussi concerné par cette augmentation de matière grise, uniquement chez les patients chez qui l'entraînement avait amélioré le score olfactif TDI de façon remarquable (> 5.5 points). Le cortex orbitofrontal, impliqué dans le traitement cognitif du signal olfactif, est le siège de processus d'associations complexes et participe pour une grande part à la représentation mentale de l'odeur, qui ici est probablement améliorée par l'entraînement basé sur des odeurs avec leurs labels. Les résultats de cette étude suggèrent que la capacité à activer la trace mnésique de l'odeur serait une des clés qui permettraient de comprendre les mécanismes de l'entraînement olfactif. Selon le modèle ACT-IN de la mémoire (décrit dans l'introduction de ce travail), cette activation serait d'autant plus efficace que l'on active les différents composants de la trace (informations diverses, associées à l'odeur). Si les composants olfactifs sont faiblement accessibles du fait de la dysosmie, il paraît judicieux de tenter d'activer la trace grâce aux composants non olfactifs, par exemple contextuels.

C'est dans cette optique que l'**étude 4** a consisté à tester si la présence d'une amorce visuelle pouvait améliorer l'évocation de la trace mnésique de l'odeur. Pour cela, 19 participants normosmiques ont senti deux odorants (odeur de rose plutôt agréable et odeur d'humidité, neutre) présentés avec un contexte visuel congruent, incongruent ou neutre. Nous avons mesuré leurs réponses perceptives qualitatives (jugements d'intensité et d'hédonicité) et catégorielles (odeur fleurie ou humide), ainsi que leurs réponses olfactomotrices et le temps mis pour détecter l'odeur. La présence d'un contexte incongruent, en comparaison avec les contextes neutre et

congruent, a entraîné une modification du comportement olfactomoteur (flairage moins important), ainsi qu'une moins bonne catégorisation sémantique de l'odeur. Par ailleurs, plus le contexte était congruent, mieux l'odeur de rose était catégorisée, et plus importante (positivement) était sa valeur hédonique. Le contexte dans lequel est présenté l'odeur a donc une influence sur différents niveaux de traitement de l'information olfactive. En particulier, la trace mnésique de l'odeur de rose (avec ses composants sémantiques et hédoniques) semble avoir été activée de manière plus prononcée grâce à la présence d'informations visuelles encodées dans cette trace. Un contexte peut donc faciliter l'activation de la trace mnésique d'une odeur.

L'**étude 5** s'est basée sur cette constatation et a testé si un entraînement olfactif chez des patients dysosmiques pouvait être plus efficace (quatrième objectif) avec une contextualisation des odeurs. Cette étude s'est déroulée en quatre phases : Dans la première phase, une série de sept odorants différents a été évaluée par 44 sujets normosmiques afin de vérifier que ces odorants étaient bien répartis dans l'espace perceptif. Dans la seconde phase, nous avons confirmé l'effet facilitant du contexte sur la perception des odorants chez 12 sujets normosmiques (augmentation de l'intensité, de la familiarité et de l'hédonicité lorsque l'odeur est présentée avec une image et un descripteur). Dans la troisième phase, nous avons construit en conséquence un protocole d'entraînement qui incorpore les stimuli visuels et olfactifs utilisés dans les deux premières phases. Enfin, dans la quatrième et dernière phase, nous avons soumis des personnes diagnostiquées comme dysosmiques par un ORL à un entraînement olfactif de 12 semaines. Parmi les 14 patients qui ont fait l'entraînement dans sa totalité, 2 groupes ont été constitués : le premier groupe dit « simple » (N=6) a effectué un entraînement avec des flacons odorants anonymisés (aucune indication sur leur contenant), et le second groupe dit « contextualisé » (N=8) a effectué le même entraînement avec des flacons identifiés par des labels et des images, construit dans la phase précédente. Avant et après entraînement, les capacités d'identification olfactive (Sniffin'Sticks) ont été testées et un questionnaire de qualité de vie a été complété.

Les scores d'identification se sont améliorés après entraînement dans les deux groupes, mais cette augmentation n'était significative que dans le groupe des patients ayant suivi l'entraînement contextualisé. De plus, le score de qualité de vie s'est amélioré après entraînement, quel que soit le groupe, même si ce résultat reste marginal. À notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à l'amélioration de la qualité de vie des patients dysosmiques après un entraînement olfactif. Le résultat principal de cette étude (amélioration

de l'identification après entraînement renforcée par la présence d'un contexte) nous conforte dans l'idée que la contextualisation par les stimuli visuels est une piste intéressante pour optimiser le protocole d'entraînement olfactif. Nous pouvons également conclure de cette étude que les mécanismes qui sous-tendent les effets de remédiations par l'entraînement olfactif reposent sur l'évocation de la trace mnésique olfactive.

Pris ensemble, les résultats des études 3, 4 et 5 suggèrent que l'efficacité d'un protocole d'entraînement olfactif peut varier en fonction du degré de facilitation de l'évocation de la trace mnésique olfactive. Dans l'optique de développer de nouvelles pistes pour soulager les patients (objectif 5), nous recommandons vivement dans la suite de ce travail, qu'une attention toute particulière soit portée sur les mécanismes d'évocation de la mémoire olfactive qui semblent, aux vues de nos résultats, sous-tendre la remédiation des capacités olfactives lors d'un entraînement olfactif. En particulier, nous soutenons 2 axes de recherches principaux : (1) Il serait bon de savoir si les effets de l'entraînement olfactif que nous avons constatés dépendent des capacités d'évocation initialement présentes chez les patients (comme celles d'imagerie mentale chez des experts). En effet, évaluer les capacités d'évocation avant entraînement pourrait avoir une valeur de pronostic de succès et donc permettre de ne recommander le protocole d'entraînement qu'aux patients chez qui il sera efficace. (2) Les futures recherches devraient également tester si c'est le développement de ces capacités d'évocation au cours de l'entraînement qui peut expliquer l'amélioration des performances avec l'entraînement. Si c'était le cas, on pourrait améliorer l'efficacité de ce protocole en agissant sur des facteurs qui facilitent l'évocation. Le contexte visuel pourrait par exemple être amélioré, ou d'autres stimuli (trigéminaux, auditifs...) pourraient être utilisés. Ces développements de la connaissance scientifique des processus impliqués dans les effets de l'entraînement pourront avoir des retombées concrètes pour les patients, et notamment pour les personnes âgées. Étant donné leur risque de développer des déficits olfactifs, et les limites dans l'efficacité de l'entraînement olfactif chez ces personnes, l'optimisation du protocole grâce à un travail sur le contexte - et prenant en compte les contraintes liées à l'âge comme le déficit visuel ou cognitif - représente une piste très intéressante.

4. ARTICLES

ETUDE 1

La dysosmie dans la population française : Caractérisation de sa prévalence en fonction de l'âge et du genre.

Manesse C¹, Ferdenzi C¹, Sabri M², Bessy M¹, Fournel A¹, Faure F³, Bellil D⁴, Jomain S⁴,
Landis BN⁵, Hugentobler M⁵, Rouby C¹, Bensafi M^{1*}

¹CNRS UMR5292, INSERM U1028, Lyon Neuroscience Research Center
University Lyon, F-69366, France

²Département Informatique, Université des Sciences, USTO, Oran, Algérie

³Hospices Civils de Lyon, France

⁴Hôpital Nord-Ouest, Villefranche, France

⁵Hôpitaux Universitaires de Genève

Région Rhone-Alpes Auvergne

* Corresponding author

moustafa.bensafi@cnrs.fr

Dysosmia in the French population: Characterisation of its prevalence
as a function of age and gender

Dysosmia in the French population: Prevalence as a function of age and gender

Manesse C¹, Ferdenzi C¹, Sabri M², Bessy M¹, Fournel A¹, Faure F³, Bellil D⁴, Jomain S⁴, Landis BN⁵, Hugentobler M⁵, Rouby C¹, Bensafi M^{1*}

¹CNRS UMR5292, INSERM U1028, Lyon Neuroscience Research Center
University Lyon, F-69366, France

² Département Informatique, Université des Sciences, USTO, Oran, Algérie

³ Hospices Civils de Lyon, France

⁴ Hôpital Nord-Ouest, Villefranche, France

⁵ Hôpitaux Universitaires de Genève

Acknowledgments : This study was granted by the Mission Interdisciplinarité of CNRS (DEFIAUTON/DEFISENS Calls, PREVALOLF and EMOTON projects) and by the Région Rhône-Alpes Auvergne / ARC2 Qualité de vie et vieillissement.

* Corresponding author

moustafa.bensafi@cnrs.fr

Abstract

Olfaction is primordial for many aspects of daily life. Olfactory disorders, or dysosmia, are common; nevertheless, their prevalence remains unclear in France, as well as their evolution with aging. The aim of the present study is to setup a large-scale investigation of olfactory performance among the French population and to highlight significant risk factors of dysosmia. The study included two phases: In phase 1, people with dysosmia and controls were tested along different olfactory tasks. In phase 2, to predict smell deficits in new individuals, the same olfactory tasks were performed by 3685 individuals varying in age (from 4 to 89 years) and gender. Results revealed that the overall prevalence of olfactory dysfunction was of 11.07%. A partial least square regression analysis showed that impaired olfaction was increased with aging, and in male individuals. In conclusion, using a participatory science approach, we achieved to build and test a large and representative sample of French population. Thus, the prevalence of olfactory deficit was given with reasonable confidence, as well as the risk factors associated with it, such as age and gender.

1. Introduction

Integrating olfactory stimuli by our brain has multiple functions. First, a specific odor can provide an early warning system for toxic substances in the environment. For example, spoiled and toxic food, industrial pollutants or additives to natural gas are detected in part by the olfactory system and enable us to avoid these dangerous substances. Second, olfaction plays a major role in hedonic pleasure: olfactory pleasure evoked by food or flowers is a good illustration of how olfaction can improve our mood and quality of life. However, the olfactory function can be impaired for a variety of causes, which deteriorates these hedonic sensations. Olfactory disorders, or dysosmia, are common. They could be classified along a continuum from partial impairment (mild, moderate to severe hyposmia; decreased sensitivity to odorants and/or decreased identification) to a total deficit (anosmia). Dysosmia originates from a variety of causes (i.e. acute or chronic infections, tumors, head traumas, allergies, pollutants, medications, etc.). An important issue in the field is to have knowledge of the proportion of the population that suffers from such sensory dysfunctions. Evaluation of the prevalence of smell deficits has been undertaken in several western countries. In Germany, in a sample of 3,000 individuals, Hummel et al.¹ divided the distribution of tested individuals by deciles, the 10th decile being considered as the portion of the population with olfactory impairment (hyposmia and anosmia combined). Using a similar psychophysical approach, in a study of 1,240 patients, Landis et al.² reported the prevalence of around 20% (5% for anosmia and 16% for hyposmia). Similarly, another Swedish psychophysical study³ on 1,387 subjects reported 5.8% anosmia and 13.3% hyposmia. In France, the prevalence of 10–15% of dysosmia in young adults and of 20–39% in a sample of old individuals (depending on the version of the test used – short or complete) was observed⁴. Because these later findings were obtained in a relatively small sample (100 individuals in each group), they deserve replication in a larger sample of participants. The **first aim** of our study was therefore to estimate the prevalence of smell deficits (dysosmia) in France in a very large sample of individuals. The **second aim** was to examine whether and how this prevalence is modulated by age and gender, as it has been shown that these two factors significantly influence olfactory perception⁵. The study included two phases. In phase 1, to setup a predictive model of dysosmia in the general population, individuals with dysosmia and controls were tested along different olfactory tasks including an odor identification task and odor ratings of intensity. In phase 2, to predict smell deficits in new individuals, the same olfactory tasks were administered on 3,685 individuals varying in age and gender.

2. Material and Methods

2.1. Phase 1: modeling dysosmia in patients with olfactory deficits and controls

Participants. To achieve phase 1, we took advantage of a previous subset of data (published elsewhere and re-detailed here for better understandability of the current article) from a psychophysical study⁶. In this study, a group of French and German individuals with dysosmia (patients) and without (controls) were tested for their olfactory function. Here, we analysed only the forty French individuals (from the vicinity of Lyon and Geneva in Region Rhone-Alpes) tested by ENT physicians, and divided into 2 groups according to their olfactory status: (i) ‘dysosmic’ (n=20; mean age \pm SEM: 56.65 \pm 3.18 yrs; 12 women and 8 men) (ii) ‘normosmic’ control participants (n=20; mean age \pm SEM: 56.10 \pm 3.16 yrs; 12 women and 8 men) free of olfactory impairment. Diagnosis of dysosmia followed a threefold approach: interview, clinical examination (including nasal endoscopy) and olfactory screening (ascertained by the Sniffin’ Sticks Test⁷). The experimental procedure, approved by the local ethical board and conducted according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki, was explained in detail to each participant, who signed an informed consent.

Odors. Participants were asked to smell 8 odorants (‘quality’, CID, concentration): l-carvone (‘mint’, 439570, 22.5%), cis-3-hexen-1-ol (‘grass’, 5281167, 28%), trans-anethole (‘anise’, 637563, 22.5%), valeric acid (‘sweat’, 7991, 2.25%), alpha-pinene (‘pine’, 6654, 22.5%), beta-ionone (‘flower’, 638014, 28%), isoamyle acetate (‘banana’, 31276, 5.6%), tetrahydrothiophene (‘gas’, 1127, 22.5%). The odorant molecules were trapped in tight microcapsules (aminoplast type, diameter: 4–8 micro). The microcapsule-based ink was printed on a card stock (SILK-250g; Dimension: 11 cm x 21 cm). Each odorant was printed on a delimited area (2cm² disc). The release of the odorant is done simply by rubbing the printed microcapsule reserve (‘scratch-and-sniff’ device).

Procedure. For each odorant, participants were required to perform 6 different tasks. The first task was an odour identification task, assessed by a multiple-choice procedure requiring the participants to select a descriptor among 4 comprising the target and 3 distractors (target mentioned first in brackets): l-carvone (Mint, Nut, Olive, Onion), cis-3-hexen-1-ol (Grass, Leather, Caoutchouc, Chocolate), trans-anethole (Anise, Cinnamon, Fish, Tea), valeric acid

(Sweat, Apricote, Caramel, Paint), alpha-pinene (Pine, Tar, Orange, Cucumber), beta-ionone (Flower, Butter, Pear, Bread), isoamyle acetate (Banana, Almond, Lemon, Carot), tetrahydrothiophene (Gas, Vinegar, Coffee, Plastic). In the 5 other olfactory tasks, participants were asked to evaluate the odors on 5-point scales for pleasantness (very unpleasant, unpleasant, neutral, pleasant, very pleasant), intensity (very weak, weak, medium, strong, very strong), familiarity (unknown, little known, fairly known, known, very well known), irritant character (not irritating, little irritating, may be irritating, irritating, very irritating) and edibility (not edible, little edible, can be edible, edible, very edible).

Data analysis. To compare olfactory performances of individuals with dysosmia vs. control participants, Student t-tests were applied for each measured variable. When the variances of both groups were unequal (heteroscedasticity), a Welch correction was applied. Moreover, to set up a probabilistic model predicting dysosmia in new individuals, a linear discriminant analysis (LDA) was used. LDA attempts to predict one dependent variable as a linear combination of different independent variables. Moreover, LDA includes both continuous independent variables (in our case, odor perceived intensity, familiarity, pleasantness, irritation, edibility, odour identification) and categorical dependent variables (here, olfactory deficit levels: dysosmia and normosmia). In order to obtain the best model suited for our data and apply in phase II; two models were built with Jackknife (i.e. leave one out) prediction and compared, according to their ratio of correct categorisation/wrong categorisation of controls/patients. A graphical approach was also used with the area under the ROC curve: sensitivity and specificity are computed as: $Sensitivity = \frac{TP}{TP+FN}$; $Specificity = \frac{TN}{TN+FP}$ with TP: True Positive, TN: True Negative, FN: False Negative and FP: False Positive⁸).

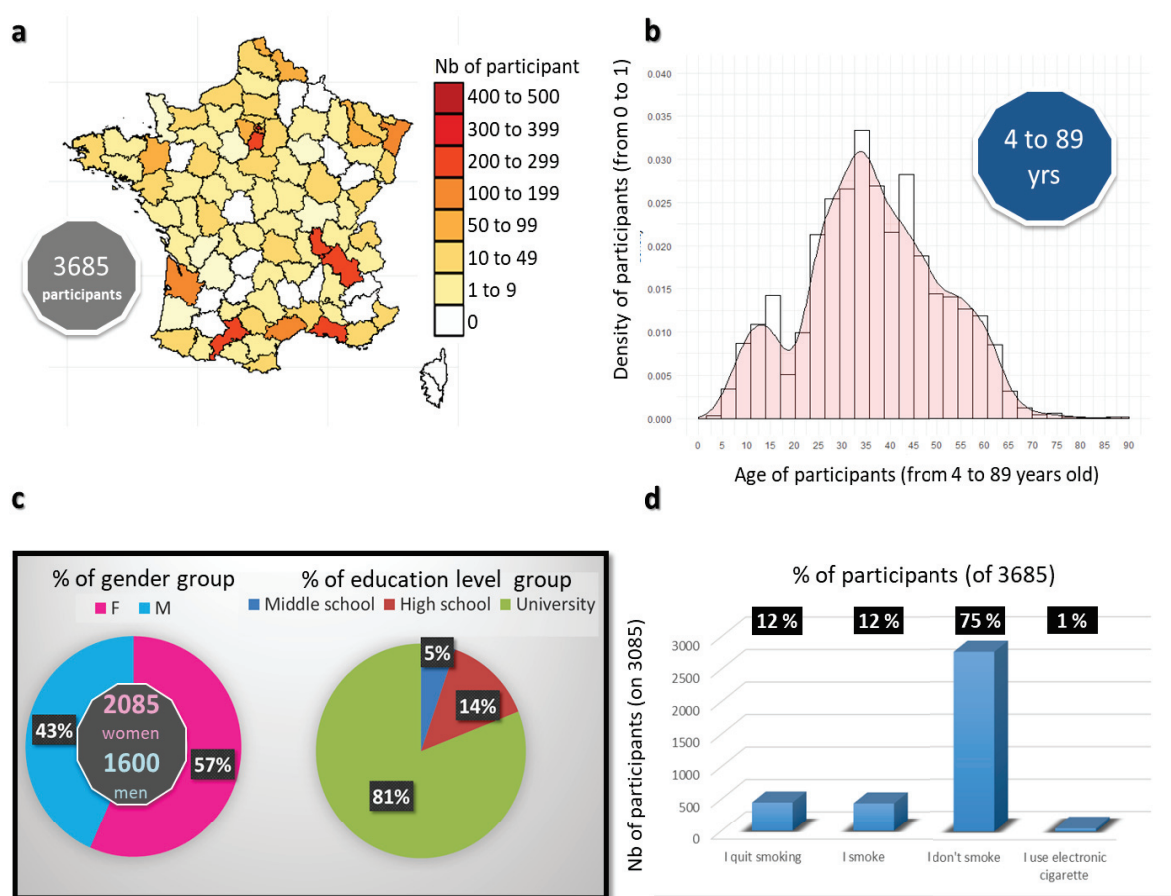
LDA was performed using R software (<http://www.r-project.org/> using MASS packages).

2.2. Phase 2: Predicting dysosmia in a new sample of individuals.

Participants. The aim of Phase 2 was to predict smell deficits in a large sample of individuals including children, young and elderly volunteers. Here, all procedures were approved by the INSERM ethical board. To this end, the discriminant model obtained in Phase 1 was used to predict olfactory status of 3,685 individuals whose ORL status was unknown. Prediction was performed based on participants' odor ratings using the 'scratch-and-sniff' cards mentioned above. Practically, the test was performed through an online internet website: Participants

received, through ‘Le Journal du CNRS’ which is a national scientific paper news, the card and detailed instructions on how to get connected and to perform the test online. **Figure 1** illustrates some demographic information about participants (age, gender, education level, etc.). To minimise temporal disparities between respondents, we analysed all data collected in a narrow temporal window from November 25th, 2014 to January 28th, 2015, which included 3,685 participants.

Figure 1:



Protocol. The same olfactory tasks used in Phase 1 were administered to all participants. In addition, participants were asked to fill in a series of questionnaires, among which only the socio-demographic questionnaire was considered here. The latter included: date, time of the test, age, sex, weight, height, time of last meal or snack, socio-professional categories (9 choices: farmers operators, artisans, merchants and entrepreneurs, intellectual professions, associate professions, employees, workers, retirees, non-working, others), education levels

(primary, secondary, university), laterality (right-handed, left-handed, both), native language, city where they live, city/country where they grew up, whether or not they were wearing perfume and cosmetics during testing, smoking habits (4 choices: non-smokers, smokers, former smokers, electronic cigarette users; for the last 3 options, participants were asked about the frequency and quantity of cigarettes they smoked), current disease and medical treatment, and for women, menstrual cycle information (date of the last menstruation and usual length of the menstruation) and pregnancy-related information (number of pregnancies, number of children, whether they are pregnant or not, and if yes, for how many months). In this study, we particularly focused on specific risk factors that might influence olfactory condition: BMI (Body Mass Index, computed from weight and height information), medication taking (yes/not answer), smoke (yes/no), having a cold, ORL issues, education level, and finally gender and age.

Data analysis. To achieve aim 1 (measuring the prevalence of olfactory deficits in a large sample of individuals), the LDA model selected from Phase 1 was used to predict new cases in the Phase 2 sample. The analysis assigned to each new individual (whose ORL status is unknown) a probability of being dysosmic. The prevalence was then analysed as a function of risk factors described previously to fulfil aim 2. For this, the probability of dysosmia obtained for each participant was used as the variable to explain in a partial least square (PLS) regression analysis with Body Mass Index (BMI), use of medicines, smoke habit, cold, ORL issues, education level, gender and age as explanatory variables.

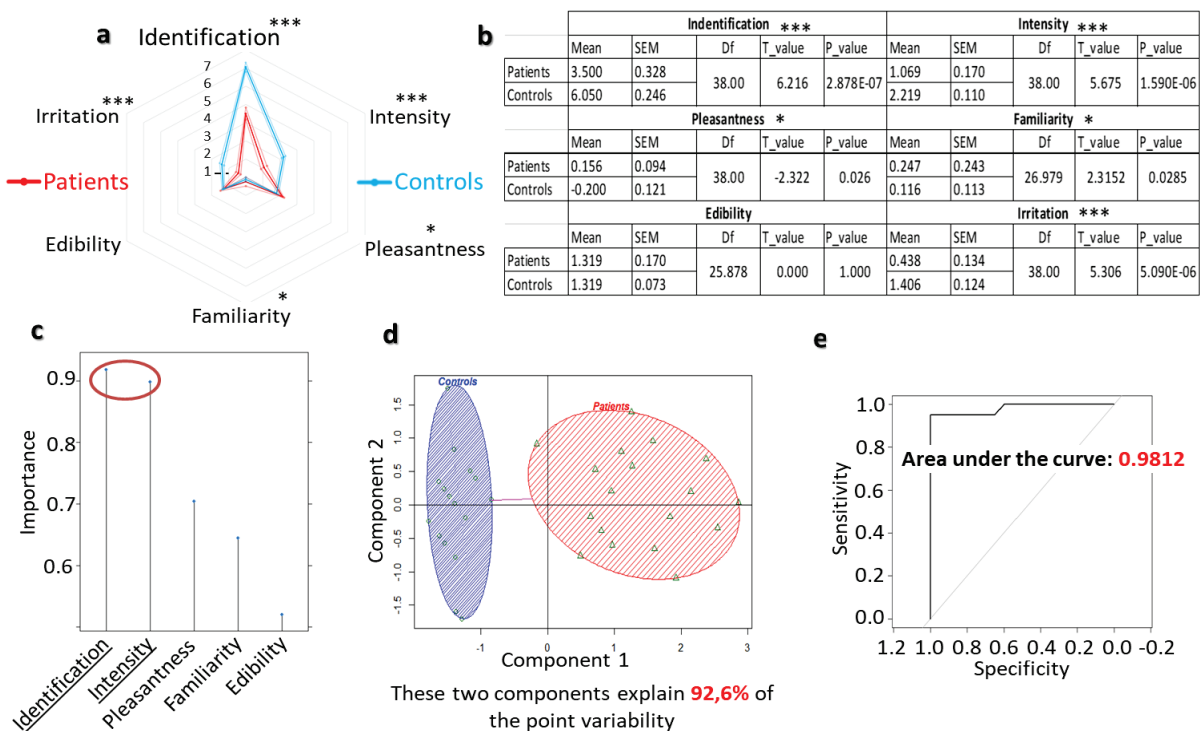
3. Results

In phase 1, as expected the results showed a group effect ($t(1.00,38.00) = 5.675, p < 0.001$) for intensity ratings revealing that dysosmics perceived odors as weaker than normosmics (**Figure 2a & b**). In the same line, a group effect was observed for identification abilities ($t(1.00,38.00) = 6.216, p < 0.001$) revealing that dysosmics had lower identification scores than normosmics (**Figure 2a & b**). Whereas no group differences were observed for edibility ratings ($t(1.00,25.88) = 0.000, p = 1.000$), on the contrary familiarity ($t(1.00,26.98) = 2.315, p = 0.029$) and pleasantness ratings ($t(1.00,38.00) = -2.322, p = 0.026$) were scored significantly higher in patients (**Figure 2a & b**). In accordance with previous studies showing that dysosmia affects intranasal trigeminal sensation⁹, a significant group effect was observed for irritation ratings

($t(1.00,38.00) = 5.306, p < 0.001$) reflecting that dysosmic people rated smells as less irritant than normosmics (**Figure 2a & b**).

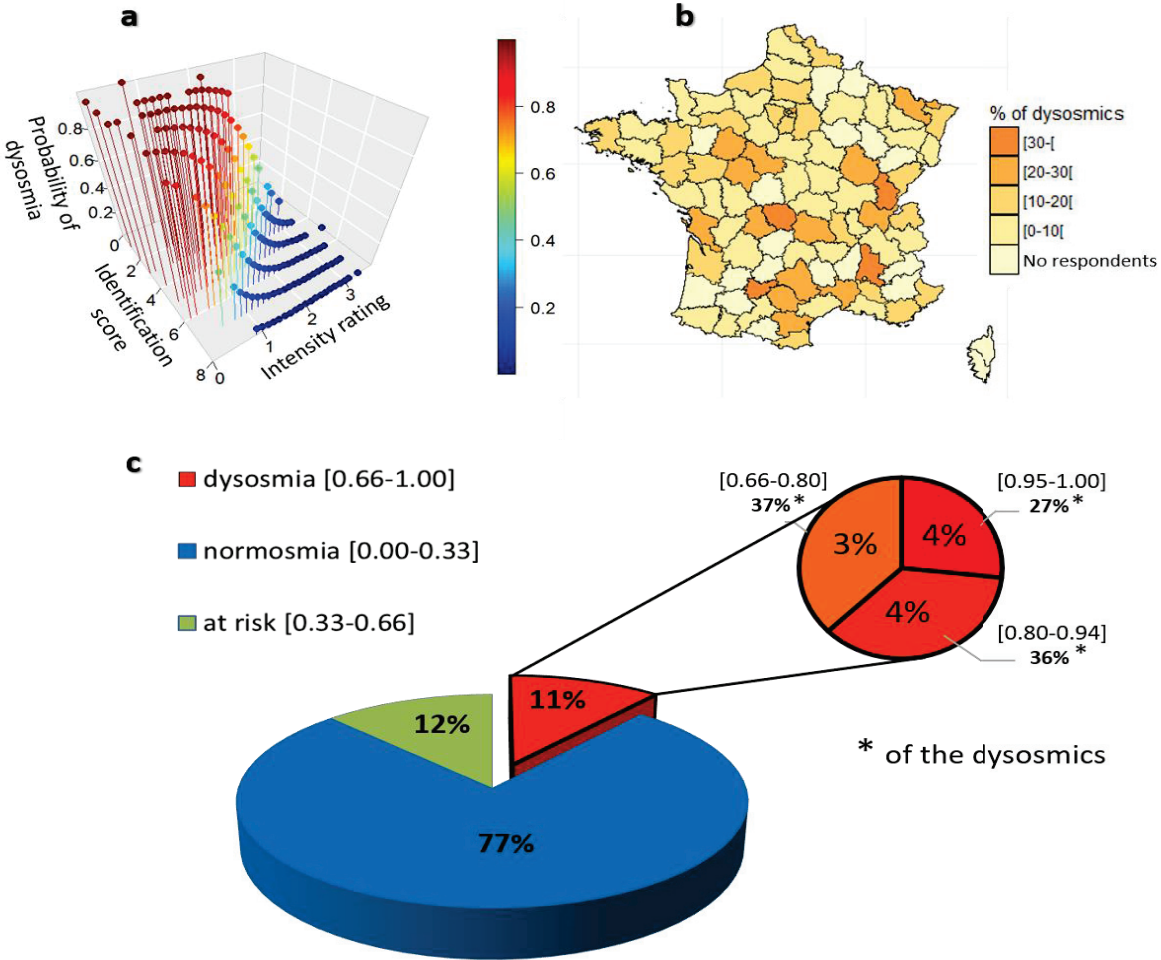
Based on these results, two different LDA predictive models (with Jackknife leave-one-out) were compared. (1) We first included all 6 olfactory variables in the LDA. The analysis of this model showed a classification rate of 92.50% accompanied by a ROC curve (Receiver Operating Characteristic; used to determine a cut-off value for a clinical test) with an AUC (Area Under the Curve) of 0.9700. Considering irritation is a non-olfactory variable, which has been shown to be impacted by anosmia¹⁰, but not always in the same manner according to the etiology of hyposmia¹¹, we choose to exclude this variable. While keeping all olfactory variable (meaning excluded irritation), the analysis of the ROC curve importance of each variable (variable's t-statistic in the model) show that identification and intensity are the most discriminative variables (**Figure 2c**). Moreover, the principal component analysis extracted from both intensity and identification variable explains 92.60% of the variability (**Figure 2d**). (2) For all these reasons, in the second model, only the most significant olfactory variables were used (intensity and identification). The analysis of this model showed a classification rate of 92.50% accompanied by a ROC curve with a AUC (Area Under the Curve) of 0.9812 (**Figure 2e**). Three dysosmics were classified normosmic and all normosmics were classified correctly. Thus, this model gives (slightly better) sensitivity and specificity than the first one.

Figure 2:



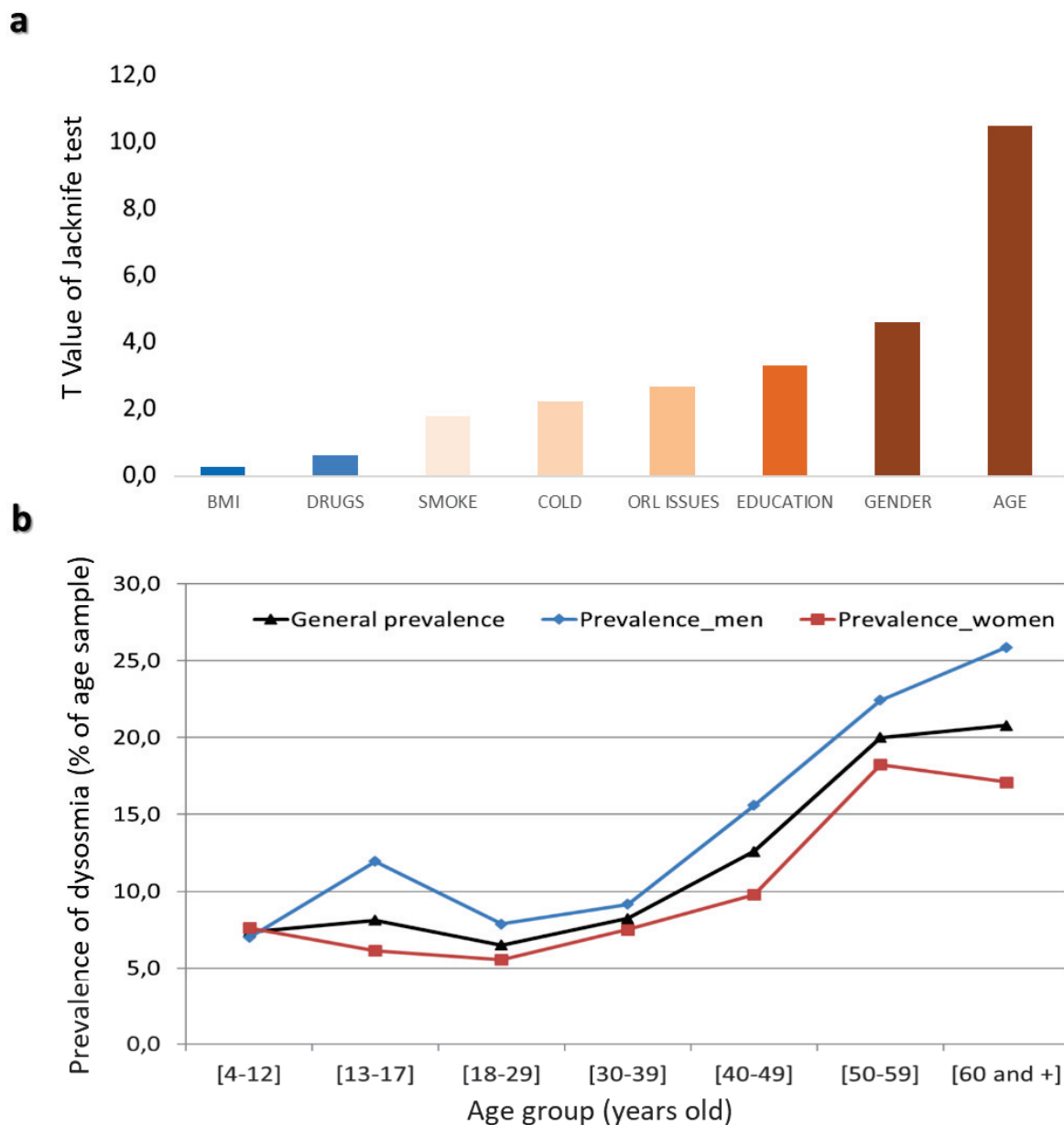
In Phase 2, since the AUC index of ROC curve was slightly better in the second model (0.9700 vs. 0.9812), and using the parsimony principle, the second LDA model was used to predict new cases in a sample of 3685 individuals. In this model, the probability of being dysosmic is given, depending on identification scores and intensity ratings. The lower the intensity ratings and identification scores are, the greater the probability of being considered as dysosmic is (**Figure 3a**). Using the probabilistic diagnostic criteria provided by the model, new individuals were classified as dysosmic or normosmic according to the group to which their results most closely approximated. Usually, a probability under 0.50 is considered as closer to normosmic, above 0.50 is considered closer to dysosmics. As a result, the output of the LDA classifier gives a classification with two values ('dysosmic' and 'normosmic') according to the probability of being considered dysosmic; Interestingly, this probability is a variable with a distribution of the probability that follows the binomial law. Therefore, instead of 0.5, new cut-off values of 0.33 and 0.66 were then chosen to minimise the risk to get false positive (α risk) and false negative (β risk) according to the binomial law. Affecting a category (normosmia or dysosmia) to individuals with a probability of dysosmia between 0.33 and 0.66 was considered too uncertain. Therefore, these individuals were classified in a third group that we called 'at risk of dysosmia'. Individuals with a probability of dysosmia **greater than 0.66** were classified as **dysosmics** and individuals with a probability of dysosmia **lower than 0.33** were classified as **normosmics**. Thus, the proportion of individuals suffering from olfactory impairment in the population (i.e., prevalence of dysosmia) was estimated. Considering national repartition of people with dysosmia, we couldn't observe any geographical pattern from the data of the 3223 participants we could establish residence location in France (**Figure 3b**). This is largely due to the discrepancies in the population density and in the number of our survey participants at the national level (cf **Figure 1a**). This feature would be worth being investigated in detail, with the same number of patients for each French subdivision ('French department'). Overall, the results of our analysis provided the prevalence of 11.07% for dysosmia, 12.16% of at risk of dysomia and 76.77% of normosmia (**aim 1**) (**Figure 3c**). Among the participants spotted as having dysosmia, nearly a third of them got a probability of dysosmia above 95%. These persons are strongly suspected of being anosmic, considering how low their identification score and intensity ratings are (**Figure 3a**).

Figure 3:



Results from the Part Least Square (PLS) Regression analysis revealed a significant effect of Age and of Gender on the risk of dysosmia, but not for other risk factors (**Figure 4a**). Regarding the effect of age (**aim 2**), as shown in the literature, our results revealed an increase of the prevalence of smell deficits with age. We found that the prevalence of dysosmia went from 7.36% in the 4–12 year-olds and 6.52% in the young adults (18–29 years old) to more than 20% after 50 years of age (**Figure 4b**). When the gender was considered, we observed that the prevalence of dysosmia was lower in women than in men, especially after 50 years old (**Figure 4b**).

Figure 4:



4. Discussion

Thanks to the online approach of the test, we have been able to obtain a very large number of responses over a short period of time. This cheap and efficient approach, of course, has its limits (lack of control over the compliance with the test instructions at home, possible misunderstandings, shipping and storage conditions.....). But from our perspective, the unwanted variability caused by these factors is most certainly diluted in the high amount of data collected, and the limits of such a methodology are undoubtedly counterbalanced by its benefits.

Thus, we succeed in screening a very large sample (more than 3,500) in a relatively short amount of time (2 months) and in studying many factors possibly associated with olfactory dysfunction (social and educational situation, smoker status, geographical location, gender, age, medication....). By focusing on a precise location (France) over short periods of time, we succeed in taking a ‘snapshot’ of the prevalence of smell dysfunction in this country. This allowed us to overcome possible biases in smell variations with seasons change, culture and language, for example. This methodology of testing represent a cheap, powerful and efficient tool for clinicians, scientific and public institutions who want to test broad samples of patients in a fast and convenient way. In future investigations, this approach might be implemented to identify subgroups of dysosmia such as anosmia, qualitative or quantitative deficit, and to possibly identify more factors of risks (medication, pollution, cognitive issues, etc.), after using new sets of patients during the modelling phase. This methodology could also be clinically pertinent to test specific populations that are known for undergoing olfactory issues, such as patients with psychiatric issues (schizophrenia, depression, anxiety¹²⁻¹⁵, etc.) but also with neurodegenerative issues (Alzheimer’s or Parkinson’s diseases¹⁶⁻²¹, etc.).

In summary, we found that the prevalence of dysosmia was around 10% in the French population. Moreover, this prevalence rose with age reaching more than 20% after 50 years old. These proportions are likely to be largely underestimated, given the cut-off probability value of 0.66 that we chose to consider a participant as dysosmic. Thus, many participants with olfactory dysfunction were likely not spotted as dysosmic since their probability was under 0.66.

Still, the predictive modelling approach we used is one of the most robust ways to statistically perform diagnosis in large scale samples. By building the model that discriminates best between patients and controls (thanks to cross-validation and feature selection of relevant variables), we ensured to get the most accurate predictive model as possible to quantify the probability of being dysosmic in new samples, rather than using more empirical approaches like some studies did^{1,22}. Although these empirical approaches are undoubtedly relevant in clinical settings, our methodology can be applied in any ecological conditions, independently of the size of the population studied. Plus, to minimise risk of false negative or false positive, we choose safer and stricter cut-off values to be sure about the classification of the participant, instead of the usual 0.5 probability threshold used to discriminate between groups (which could lead to overestimate the number of dysosmics). That said, these proportions of dysosmia are comparable to those found in Germany¹, Sweden²³, and the USA for elderly individuals²². The fact that we found a higher prevalence of dysosmia after 50 years old confirm that aging is a

risk factor. As a matter of fact, in the literature aging is regularly associated with both a decrease in nasal sensitivity to many odorants²⁴ and a decrease in odor identification²⁵. In their large-scale study population of 2,491 subjects aged 53–97 years, Murphy and colleagues found that 24.5% of participants from 53 to 97 years, and 62.5% of those over 80 years of age showed impairment on an 8-odor identification test. Olfactory impairments during aging correlate with neural and anatomical changes at various levels of the olfactory system: loss of olfactory neuron selectivity²⁶, decreased olfactory epithelium thickness, decreased mucus secretion, olfactory bulb atrophy²⁷, and decreased activity in primary and secondary olfactory areas^{28,29}. By analogy with Presbyopia, this progressive loss of olfactory abilities with aging has been named ‘Presbysomia’³⁰. We also observed, at the descriptive level, in accordance with previous studies¹, that gender is a risk factor since the prevalence is higher for men than for women. Interestingly, with aging this difference increases.

In the study of Toller (1999), when it was asked to a group of forty-nine students, which sense they would choose to lose if they were forced to, smell was by far the one preferred³¹. Nevertheless, smell is of the utmost importance for our quality of life, for both physical and mental health. Patients with olfactory loss are more susceptible to undergo issues in their food behavior^{32,33}, personal hygiene and social relationships³⁴. They are also likely to develop depressive pathologies^{12,35}. An increased risk of household accidents³⁶ has also been reported, because of the inability to detect the odor of fire, smoke, gas or spoiled food.

While aging, people become weaker and undergo issues that have been shown to be aggravated by the olfactory dysfunction: isolation³⁷, vulnerability³³, loneliness³⁸ and malnutrition³⁹. For example, Manesse et al⁶ showed that olfactory dysfunction causes maladaptive compensatory behaviors: in particular, food intake is modified, which could result in serious health issues in elderly people. Thus, it must be expected that olfactory dysfunction associated with aging may have a severe impact on the quality of life. Ultimately, this decreased quality of life could play a role in the increase of the mortality associated with olfactory dysfunction^{40,41}.

Considering gender differences, the lower prevalence of dysosmia in women than in men after 60 years old that we observed in our study can be discussed in the light of life expectancy, which is better in women⁴². As a matter of fact, it has been claimed that olfactory condition might be a good biomarker of cognitive decline⁴³, physiological aging⁴⁰, risk exposure (due to the top position of the olfactory system in the organism’s exposure to volatile chemicals and pollutants) and finally mortality⁴¹. The deleterious effects of dysosmia on quality

of life and survival (see above) may also be less prominent in women than in men due to lower prevalence of dysosmia, which improves life expectancy. This is true at the population level, even if at the individual level women with dysosmia tend to depreciate their quality of life much more than men with dysosmia⁴⁴.

To conclude, our study showed that the prevalence of dysosmia is high in the French population (as in other western populations) and affects more than 1 elderly out of 5. Given these numbers, and given the serious consequences dysosmia has on people's quality of life (and more or less directly on life expectancy), it appears necessary to develop remediation. To accurately identify olfactory dysfunctions and their effects on quality of life is crucial, both for scientists and clinicians but also for public institutions. A good knowledge of olfactory disorders will help set up efficient treatment or compensation strategies for specific populations such as the elderly, and especially women who seem to suffer more from the consequences of dysosmia in their everyday life. This will hopefully foster new ways of monitoring food intake, danger detection or personal hygiene³³, in caring houses and retirement homes in particular.

Figures Legends

Figure 1. Information about the participants from phase 2. (a) Distribution of the participants over the French territory, obtained from the 3,223 people with known department of residence. (b) Density histogram of age distribution. (c) Gender (left) and education (right) pie chart. (d) Smoking habits according to participants' report.

Figure 2. Phase 1: Validation of the model of dysosmia in patients and controls (a) Mean odor perceptive ratings and identification score of all odorants in patients (red) and controls (blue), with SEM. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$; two-tailed T-test (b) Odor Identification mean score and Intensity, Pleasantness, Familiarity, Edibility and Irritation mean ratings for all odors in participants with dysosmia and controls. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$; two-tailed T-test. Welch correction were performed for Familiarity and Edibility, due to heteroscedasticity. (c) Graphical representation of olfactory variable importance (t-statistic) in the model with all variables (d) PCA representation of phase 1 participants, according to their identification and intensity responses to the 8 odors used. (e) Results of the discriminant analysis with ROC curve and AUC value for the model with including identification and intensity scores.

Figure 3. Phase 2: LDA model-based characterization of the participants with dysosmia in France. (a) 3D scatterplot of identification score and intensity ratings according to the probability of dysosmia (from red - high probability - to blue - low probability). (b) National distribution of the cases of dysosmia, according to our model, obtained from the 3,223 participants with known department of residence. (c) Proportion of each olfactory category (N= 3,685) according to the probability of dysosmia obtained from our prediction model.

Figure 4. Phase 2: PLS risk factors analysis and variability of prevalence associated with age factor. (a) Histogram of regression coefficient (T-value) obtained after Jackknife re-sample test. (b) General prevalence (black) of dysosmia and prevalence according to gender (blue for male and red for female), according to the age group.

Aknowledgments

This study was granted by the Interdisciplinary Mission of the CNRS (DEFISENS call, PREVALOF and O2C2 projects; DEGIGENRE call, Sentogenre project) to Moustafa Bensafi and by the Rhone-Alpes-Auvergne region to Cédric Manesse (ARC2 grant) . We wish to thank Vincent Farget, Alexia Ferreol, Mélodie Garcès, Pierre-Emmanuel Aguerra, Marc Thévenet, Samuel Garcia, Thibault Woog for helping us in collecting and organizing data.

References

1. Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. & Mackay-Sim, A. Normative data for the ‘Sniffin’ Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects'. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* **264**, 237–243 (2007).
2. Landis, B. N., Konnerth, C. G. & Hummel, T. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope* **114**, 1764–1769 (2004).
3. Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., and Bende, M. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope* **114**, 733–737 (2004).
4. Joussain, P. *et al.* Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **273**, 381–390 (2015).

5. Ship, J. A. & Weiffenbach, J. M. Age, Gender, Medical Treatment, and Medication Effects on Smell Identification. *J. Gerontol.* **48**, M26–M32 (1993).
6. Manesse, C. *et al.* Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior. *Chemosensory Perception* **10**, 104–113 (2017).
7. Wolfensberger, M., Schnieper, I. & Welge-Lüssen, A. Sniffin' Sticks(r): a New Olfactory Test Battery. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* **120**, 303 (2000).
8. Florkowski, C. M. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests. *Clin. Biochem. Rev.* **29**, S83–S87 (2008).
9. Iannilli, E., Gerber, J., Frasnelli, J. & Hummel, T. Intranasal trigeminal function in subjects with and without an intact sense of smell. *Brain Res.* **1139**, 235–244 (2007).
10. Gudziol, H., Schubert, M. & Hummel, T. Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *Orl* **63**, 72–75 (2001).
11. Frasnelli, J., Schuster, B. & Hummel, T. Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss. *Cereb. Cortex* **17**, 2268–2275 (2007).
12. Croy, I. & Hummel, T. Olfaction as a marker for depression. *J. Neurol.* **264**, 631–638 (2017).
13. Good, K. P. *et al.* An investigation of a possible relationship between olfactory identification deficits at first episode and four-year outcomes in patients with psychosis. *Schizophr. Res.* **124**, 60–65 (2010).
14. Kamath, V. *et al.* The effect of odor valence on olfactory performance in schizophrenia patients, unaffected relatives and at-risk youth. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 1636–1641 (2013).
15. Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Arnold, S. E., Doty, R. L. & Gur, R. E. Low Olfactory Bulb Volume in First-Degree Relatives of Patients With Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **160**, 703–708 (2003).
16. Bahar-Fuchs, A. *et al.* Olfactory Deficits and Amyloid- β Burden in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Aging: A PiB PET Study. *J. Alzheimers Dis.* **22**, 1081–1087 (2011).
17. Bohnen, N. I. *et al.* Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* **133**, 1747–1754 (2010).
18. Brodoehl, S. *et al.* Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. *Mov. Disord.* **27**, 1019–1025 (2012).

19. Doty, R. L., Li, C., Mannon, L. J. & Yousem, D. M. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* **53**, 880–880 (1999).
20. Doty, R. L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol. Dis.* **46**, 527–552 (2012).
21. Wang, J. *et al.* Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res.* **1357**, 184–194 (2010).
22. Murphy, C. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA* **288**, 2307 (2002).
23. Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S. & Bende, M. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope* **114**, 733–737 (2004).
24. Wysocki, C. J. & Gilbert, A. N. National Geographic Smell Survey: Effects of Age Are Heterogenous. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **561**, 12–28 (1989).
25. Murphy, C. *et al.* Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA* **288**, 2307–2312 (2002).
26. Rawson, N. E. *et al.* Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons. *Neurobiol. Aging* **33**, 1913–1919 (2012).
27. Rouby, C., Schaal, B., Dubois, D., Gervais, R. & Holley, A. *Olfaction, taste, and cognition.* (Cambridge University Press, 2002).
28. Suzuki, Y. *et al.* Functional Magnetic Resonance Imaging of Odor Identification: The Effect of Aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **56**, M756–M760 (2001).
29. Cerf-Ducastel, B. & Murphy, C. fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res.* **986**, 39–53 (2003).
30. Mackay-Sim, A., Johnston, A. N. B., Owen, C. & Burne, T. H. J. Olfactory Ability in the Healthy Population: Reassessing Presbyosmia. *Chem. Senses* **31**, 763–771 (2006).
31. Toller, S. V. Assessing the Impact of Anosmia: Review of a Questionnaire's Findings. *Chem. Senses* **24**, 705–712 (1999).
32. Landis, B. N. *et al.* Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J. Neurol.* **257**, 1303–1308 (2010).
33. Croy, I., Nordin, S. & Hummel, T. Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem. Senses* **39**, 185–194 (2014).
34. Croy, I., Bojanowski, V. & Hummel, T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security – A reanalysis of previously published data. *Biol. Psychol.* **92**, 292–294 (2013).

35. Smeets, M. A. M. & Veldhuizen, M. G. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. (2009).
36. Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J. & Costanzo, R. M. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* **130**, 317–319 (2004).
37. Leschak, C. J. & Eisenberger, N. I. The role of social relationships in the link between olfactory dysfunction and mortality. *PLoS ONE* **13**, (2018).
38. Sivam, A. *et al.* Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chem. Senses* **41**, 293–299 (2016).
39. Söderström, L., Rosenblad, A., Thors Adolfsson, E. & Bergkvist, L. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br. J. Nutr.* **117**, 532–540 (2017).
40. Pinto, J. M., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Schumm, L. P. & McClintock, M. K. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PloS One* **9**, e107541 (2014).
41. Gopinath, B., Sue, C. M., Kifley, A. & Mitchell, P. The Association Between Olfactory Impairment and Total Mortality in Older Adults. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **67A**, 204–209 (2012).
42. Ostan, R. *et al.* Gender, aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin. Sci. Lond. Engl.* **1979** **130**, 1711–1725 (2016).
43. Olofsson, J. K. *et al.* Odor Identification Deficit as a Predictor of Five-Year Global Cognitive Change: Interactive Effects with Age and ApoE-?4. *Behav. Genet.* **39**, 496–503 (2009).
44. Frasnelli, J. & Hummel, T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Head Neck* **262**, 231–235 (2005).

ETUDE 2

Les changements de comportement alimentaire associés à la condition dysosmique

Manesse C¹, Ferdenzi C¹, Sabri M², Bessy M¹, Rouby C¹, Faure F³, Bellil D⁴, Jomain S⁴, Landis BN⁵, Hugentobler M⁵, Cuevas M⁶, Hummel T⁶, Bensafi M^{1*}

¹CNRS UMR5292, INSERM U1028, Lyon Neuroscience Research Center
University Lyon, F-69366, France

²Département Informatique, Université des Sciences, USTO, Oran, Algérie

³Hospices Civils de Lyon, France

⁴Hôpital Nord-Ouest, Villefranche, France

⁵Unité de Rhinologie-Olfactologie, Service d'ORL, Hôpitaux Universitaires de Genève

⁶University of Dresden, ENT Department. Germany

* Corresponding author

moustafa.bensafi@cnrs.fr

Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior

Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior

**C. Manesse, C. Ferdenzi, M. Sabri,
M. Bessy, C. Rouby, F. Faure, D. Bellil,
S. Jomain, B. N. Landis, M. Hugentobler,
M. Cuevas, et al.**

Chemosensory Perception

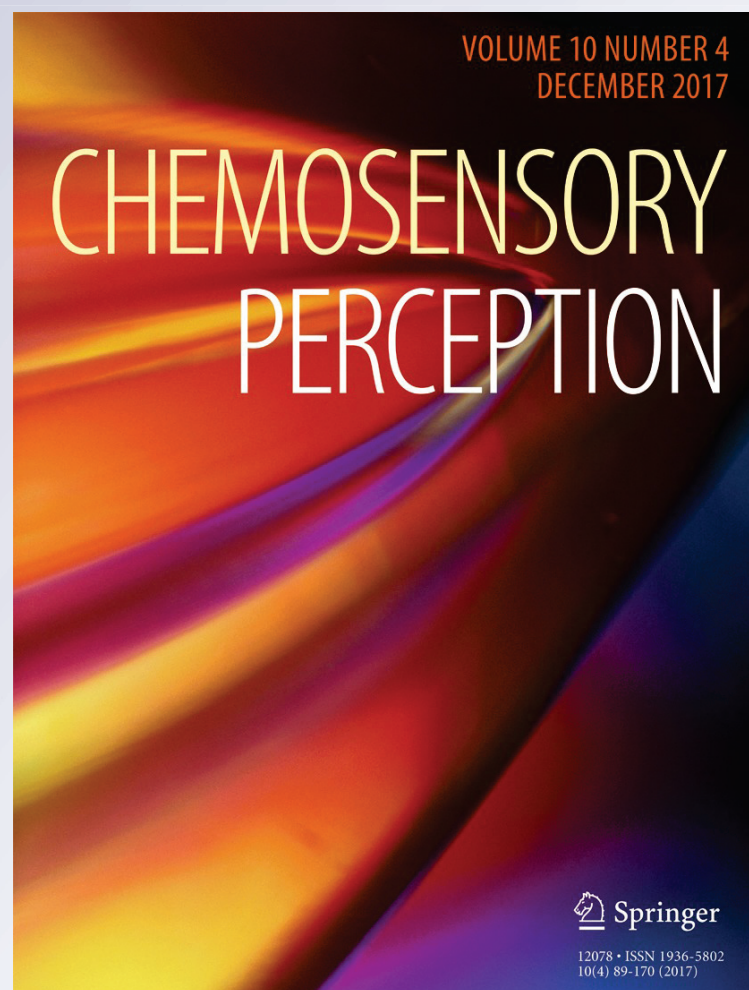
ISSN 1936-5802

Volume 10

Number 4

Chem. Percept. (2017) 10:104-113

DOI 10.1007/s12078-017-9237-3



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science+Business Media, LLC. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior

C. Manesse¹ · C. Ferdenzi¹ · M. Sabri² · M. Bessy¹ · C. Rouby¹ · F. Faure³ · D. Bellil⁴ · S. Jomain⁴ · B. N. Landis⁵ · M. Hugentobler⁵ · M. Cuevas⁶ · T. Hummel⁶ · M. Bensafi¹ 

Received: 18 July 2017 / Accepted: 25 September 2017 / Published online: 13 October 2017
 © Springer Science+Business Media, LLC 2017

Abstract

Introduction Olfaction is a highly emotionally charged sense and contributes to our quality of life, which olfactory impairment or dysosmia thus strongly impacts. The aim of the present study was to examine how olfactory deficits alter eating behavior, which is a pillar of health and well-being.

Methods Patients with quantitative smell impairment and control participants were asked to perform a series of chemosensory tasks: odor identification and ratings of odor intensity, pleasantness, familiarity, irritation, and edibility. They also filled out a detailed food questionnaire.

Results Results showed significant decrease in olfactory function in smell-impaired patients. Although no significant consequences of dysosmia were found for most aspects of food preferences and culinary habits, the patients were less attracted than controls by novel foods and tended to experience less pleasure when eating. They also used significantly more

condiments such as sugar, mayonnaise, or sour cream to make their dishes tasty.

Conclusions Olfactory impairment has a clear effect on certain aspects of eating behavior.

Implications These findings highlight the compensatory mechanisms that go along with dysosmia. This also reflects the patients' attempts to restore part of the lost flavor and its hedonic component through non-olfactory cues.

Keywords Dysosmia · Olfaction · Preferences · Food · Eating · Compensation

Introduction

Olfactory disorder, or dysosmia, mainly consists in anosmia (absence of olfactory function) or hyposmia (decreased sensitivity to odorants or decreased odor identification). Dysosmia originates from a variety of causes (e.g., acute or chronic infection, tumor, head trauma, allergy, pollutants, medication) (Hummel et al. 2017). The prevalence of dysosmia in the general population is high. Several studies performed in various western countries revealed that 10 to 15% of young adults and 20 to 30% of elderly people exhibit smell deficits (Murphy 2002; Bramerson et al. 2004; Landis et al. 2004; Hummel et al. 2007; Jouslain et al. 2016).

Olfactory deficits are not without effects on the quality of life, especially with regard to behavior and mental health. In particular, patients with impaired sense of smell are more likely to (i) sustain household accidents (Santos et al. 2004); (ii) display depressive symptoms (Smeets and Veldhuizen 2009; Croy and Hummel 2017); (iii) show impairment in safety-related areas such as detection of fire, smoke, gas, or spoiled food; in personal hygiene (e.g., worries about body odor or bad breath); and in their sex life and social relationships (Croy

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12078-017-9237-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ M. Bensafi
 moustafa.bensafi@cnrs.fr

¹ Lyon Neuroscience Research Center, CNRS UMR5292, INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69366 Lyon Cedex 07, France

² Département Informatique, Université des Sciences, USTO, Oran, Algeria

³ Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁴ Hôpital Nord-Ouest, Villefranche, France

⁵ Unité de Rhinologie-Olfactologie, Service d'ORL, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

⁶ ENT Department, University of Dresden, Dresden, Germany

et al. 2013); (iv) experience occupational problems in some specific cases (cooks or perfumers; (Keller and Malaspina 2013)); and (v) take repeated medical appointments if not counseled adequately (Landis et al. 2010).

However, food-related problems are by far the most frequent issues in smell impairment (Landis et al. 2010; Croy et al. 2014). Patients with smell deficits experience reduced richness of food perception, which may lead to reduced pleasure of eating, with consequent decrease in appetite. An important but understudied issue in patients with dysosmia concerns compensation mechanisms. Croy and colleagues (Croy et al. 2014) noticed that patients tend to compensate for olfactory loss by seeking trigeminal and textural sensations in eating. Mattes et al. (Mattes et al. 1990) observed that 42% of patients with olfactory loss increased their use of spices. Likewise, the use of salt increases in about one third of hyposmic patients (Henkin 2014). Finally, the most important food attributes for patients with dysosmia are texture (80%) followed by vision (20%) (Merkonidis et al. 2015).

The main aim of the present study was to better understand the compensation mechanisms that may accompany dysosmia, by examining which ingredients patients like to add to their dishes to make them tastier. A large panel of common condiments and other additional food items were considered. In addition, positive attitudes toward new foods (food neophilia) and pleasure experienced when eating were evaluated. Participants were also asked whether olfactory impairment had induced changes in their food preferences and culinary habits.

The secondary aim of this study was to specify dysosmia-related olfactory changes. The usual diagnostic signs of dysosmia are increased odor detection threshold and/or impaired odor identification ("namely the ability to name odor sources") (Hummel et al. 2007; Jouslain et al. 2016); changes in other aspects of olfactory categorization, such as familiarity, pleasantness, or edibility, however, are less clear.

Two experiments were therefore conducted. In order to characterize a set of odors with representative categories to be used in the main study, we performed a first pilot study (experiment 1). Here, a set of eight odors covering important aspects of the olfactory perceptual space, including food and non-food odors (vegetal, body, and threatening odors), was characterized in normosmic individuals along various perceptual dimensions: not only identification and intensity, but also pleasantness, familiarity, edibility, and irritation. These eight odors were then used in the main study (experiment 2), in which a different sample of participants, including dysosmic patients and control participants, perceived these olfactory stimuli and rated them along the same perceptual dimensions (identification, intensity, pleasantness, familiarity, edibility, and irritation). In experiment 2, participants were also asked to fill in a detailed food questionnaire.

Methods

Experiment 1

Participants One hundred and eleven volunteers participated in experiment 1 (mean age \pm SEM 35.60 ± 1.64 years; 61 women and 50 men). The experimental procedure, conducted according to the ethical principles of the declaration of Helsinki, was explained in detail to each participant, who gave informed consent. The test was performed at home or during social, scientific, or cultural meetings or events in the city of Lyon, France.

Olfactory Stimuli A total of eight odorants were used (within parentheses: "quality," CID, volume/volume concentration): l-carvone ("mint"; 439,570; 22.5%), cis-3-hexen-1-ol ("grass"; 5,281,167; 28%), trans-anethole ("anise"; 637,563; 22.5%), valeric acid ("sweat"; 7991; 2.25%), alpha-pinene ("pine"; 6654; 22.5%), beta-ionone ("flower"; 638,014; 28%), isoamyl acetate ("banana"; 31,276; 5.6%), and tetrahydrothiophene ("gas"; 1127; 22.5%). Odorant molecules were trapped in tight aminoplast microcapsules (diameter, 4–8 μ m). The microcapsule-based ink was printed on a cardstock (silk 250 g; dimensions, 11 cm \times 21 cm). Each odorant was printed on a delimited area (2 cm² disc). The odor was released by rubbing the printed microcapsule reserve (scratch-and-sniff device).

Note that the development of this paper olfactory test initially included a series of tests in order to verify that both the intensity and the quality of the smells were not distorted by the printing process. This phase was performed on a set of 12 odorant molecules. Among these 12 odorants, 4 odorants did not show a good reliability in that perception was not strong enough or odor quality was significantly distorted. For the remaining 8 odorants, we then performed another pilot study in 11 participants (mean age \pm SD 39.36 ± 14.43 ; 3 males) who were asked to rate the intensity and the pleasantness of the stimuli. Results revealed that odorants were well perceived in a range of intensity of 1.6 (for flower) to 3.1 (for gas) (on a scale from 0 for "very weak," to 4 for "very strong"). Pleasantness also varied across odorants from -1.9 (for gas) to $+1.6$ (for mint) (on a scale from -2 for "very unpleasant" to $+2$ for "very pleasant"). In terms of use, the test was developed so that it could be used only in a single experimental session.

Protocol For each odorant, participants were required to perform six tasks.

(i) Odor identification was assessed by a multiple-choice procedure, consisting in selecting one out of four descriptors (within parentheses: target followed by 3 distractors): l-carvone (mint, nut, olive, onion), cis-3-hexen-1-ol (grass, leather, rubber, chocolate), trans-anethole (anise, cinnamon,

fish, tea), valeric acid (sweat, apricot, caramel, paint), alpha-pinene (pine, tar, orange, cucumber), beta-ionone (flower, butter, pear, bread), isoamyl acetate (banana, almond, lemon, carrot), and tetrahydrothiophene (gas, vinegar, coffee, plastic). Participants were also asked to estimate ii) odor pleasantness (very unpleasant, unpleasant, neutral, pleasant, or very pleasant), iii) intensity (very weak, weak, medium, strong, or very strong), iv) familiarity (unknown, not well-known, fairly well-known, well-known, or very well-known), v) irritating character (not irritating, hardly irritating, possibly irritating, irritating, very irritating), and vi) edibility of the odor source (not edible, hardly edible, possibly edible, edible, very edible).

Experiment 2

Participants Seventy-nine individuals were tested in three metropolitan areas (Lyon-Villefranche, Geneva, and Dresden) and divided into two groups according to known olfactory deficit: (i) dysosmic ($n = 39$; mean age \pm SEM 55.72 ± 2.08 years; 22 women and 17 men) and (ii) normosmic control participants ($n = 40$; mean age \pm SEM 56.82 ± 1.84 years; 22 women and 18 men) free of olfactory impairment. Diagnosis of dysosmia followed a three-step procedure by ENT physicians: interview, clinical examination (including nasal endoscopy), and olfactory screening (Sniffin' Sticks test (Hummel et al. 2007)). For patients, disease duration ranged from 1 to 12 years; origins of the disease were varied: idiopathic ($n = 9$), allergy ($n = 2$), polyposis ($n = 4$), post-upper respiratory tract infection ($n = 19$), post-traumatic ($n = 4$), and post-surgery ($n = 2$); and functional status ranged from hyposmia to anosmia. The experimental procedure, conducted according to the ethical principles of the declaration of Helsinki, was explained in detail to each participant, who gave informed consent.

Olfactory Tasks Participants completed the same olfactory tasks using the same set of odors as in experiment 1.

Food Questionnaire The food questionnaire comprised five items and was administered as follows: (1) Do you ever taste new foreign dishes or drinks? (never, rarely, sometimes, often, always; only one choice possible); (2) Do you enjoy eating? (never, rarely, sometimes, often, always; only one choice possible); (3) In general, what do you like to add to your dishes to make them tastier? (sugar, ketchup, mayonnaise, spices, salt, vinegar, butter, herbs, pepper, mustard, soya sauce, olive oil, lemon, sour cream, syrups; several choices possible); (4) Do you have any preferences for vegetables, fruits, meat, fish, starchy foods, dairy products? (for each: a little, medium, a lot); (5) Including lunch and dinner, on average, how many times a week do you: (i) cook for yourself and/or for others (0 to 14), (ii) eat prepared meals at home or outside (0 to 14), (iii) eat in a restaurant (0 to 14). Participants also filled in

questionnaires on demographic items (date, time of test, age, gender, weight, handedness, height, time of last meal or snack, socio-occupational category), smoking habits, perfume and cosmetics use, native language, pregnancy and menstruation (for women), general sensitivity, and medication. Note that experimental rooms differed across countries but both olfactory testing and food questionnaires were all the same and were all administered in the same way.

Data Analysis

Distribution normality was first checked in all datasets of both experiments; all Shapiro-Wilk tests showed that the hypothesis of normality was not confirmed ($p < 0.0001$ in all cases). Thus, non-parametric tests were used (Friedman test for within-subject comparison of multiple conditions; Wilcoxon signed rank test for paired comparisons; Mann-Whitney test for between-subject comparisons). In experiment 2, discrimination between normosmic and dysosmic subjects was further examined on linear discrimination analysis (LDA), attempting to predict a categorically dependent variable (olfactory deficit level: normosmia/dysosmia) as a linear combination of different independent variables (odor identification and intensity, familiarity, pleasantness, edibility, and/or irritation ratings). All statistical tests were performed using R software (<http://www.r-project.org/>).

Results

Experiment 1

To examine whether the eight odors were correctly identified by the participants, a binomial test was used to check whether odor identification was better than chance for each olfactory stimulus ($n = 111$, $p = 0.25$, confidence level = 0.95). Results, depicted in Fig. 1a, showed that all odors were identified better than chance and were indeed much better except for grass.

To further ensure that the eight odors were perceptually different, they were compared along each of the five perceptual dimensions: intensity, pleasantness, familiarity, edibility, and irritation. A Friedmann test was performed for each rating, with odor as within-subject factor. Results revealed that odors significantly differed in terms of intensity ($\chi^2 = 264.66$, $p < 0.0001$), pleasantness ($\chi^2 = 344.54$, $p < 0.0001$), familiarity ($\chi^2 = 346.47$, $p < 0.0001$), edibility ($\chi^2 = 492.16$, $p < 0.0001$), and irritation ($\chi^2 = 264.26$, $p < 0.0001$) (Fig. 1b–f).

Note also that Hartigans' dip test for unimodality/multimodality revealed that whatever the smell (mint, grass, anise, sweat, pine, flower, banana, gas) and the rating (intensity, pleasantness, familiarity, edibility, irritation), the distribution was never unimodal (D value from 0.0811 to 0.1937,

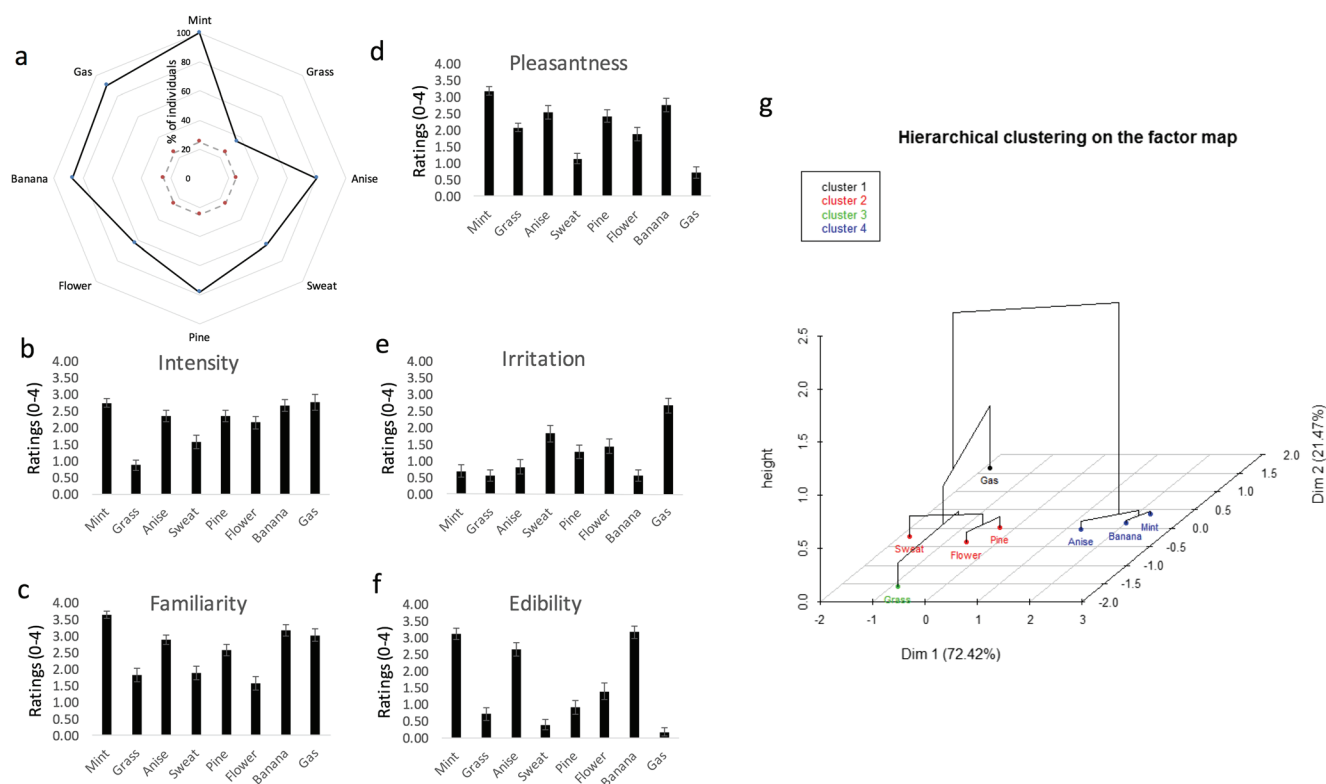


Fig. 1 Characterization of odors in experiment 1. **a** Odors were identified more often than chance (chance level in dashed line, average identification score in black). **b–f** Intensity, familiarity, pleasantness, irritation, and edibility ratings of all eight odors (means and confidence intervals). **g** Hierarchical clustering performed on the factor map of the eight odors (Color figure online)

irritation, and edibility ratings of all eight odors (means and confidence intervals). **g** Hierarchical clustering performed on the factor map of the eight odors (Color figure online)

$p < 0.0001$). Only the edibility rating distribution for the smell of gas was unimodal ($D = 0.0180$, $p = 0.9960$). Supplementary Fig. 1 depicts as an example of the distribution for intensity ratings for the smell of grass and edibility ratings for the smell of gas.

To describe and illustrate these perceptual distances between odors, hierarchical clustering and principal component analysis were used, considering all ratings (intensity, pleasantness, familiarity, edibility, irritation). Figure 1g shows clear groups of odors, with edible odors (mint, banana, anise) on the right side of the perceptual space, unpleasant odors (gas, sweat) on the left, and the other non-edible odors (grass, flower, pine) in the center.

The main aim of this pilot study was to characterize a set of odors with representative categories to be used in the main study. Our data suggest that the eight odors were correctly identified (although less well for grass than the other seven) and were perceptually different. Importantly, we also showed that the eight odors spanned the olfactory space well, with representative categories (food, non-food, unpleasant), allowing us to examine—in Experiment 2—the question of how quantitative smell impairments affect different levels of odor processing using a representative set of odors.

Experiment 2

Effects of Olfactory Status on Olfactory Perception

We first examined whether patients and controls differed in overall olfactory perception, using the Mann-Whitney test for between-subject comparisons. Comparison between groups revealed that dysosmics showed poorer identification ability ($U = 168.5$, $p < 0.0001$, Fig. 2a). Interestingly, a complementary analysis revealed no difference as a function of group and/or country in terms of identification for any of the eight odors (max $\chi^2 = 0.79172$, max $p = 0.3736$). Differences between groups were also observed for other perceptual dimensions: dysosmics rated odors lower in terms of intensity ($U = 152.5$, $p < 0.0001$, Fig. 2b), familiarity ($U = 405.5$, $p = 0.0002$, Fig. 2c), and irritation ($U = 552.5$, $p = 0.0248$, Fig. 2f). No difference between groups was observed for pleasantness ($U = 748.5$, $p = 0.7556$, Fig. 2d) or edibility ($U = 764.0$, $p = 0.8748$, Fig. 2e). Linear discriminant analysis of the perceptual data revealed that the two groups could be discriminated, with correct differential percentage classification according to the variables entered in the model: 82.27% when all variables were considered (identification, intensity, familiarity, pleasantness, irritation, edibility), 82.27% when the three most significant variables were considered (identification, intensity, and familiarity), and 86.07% when

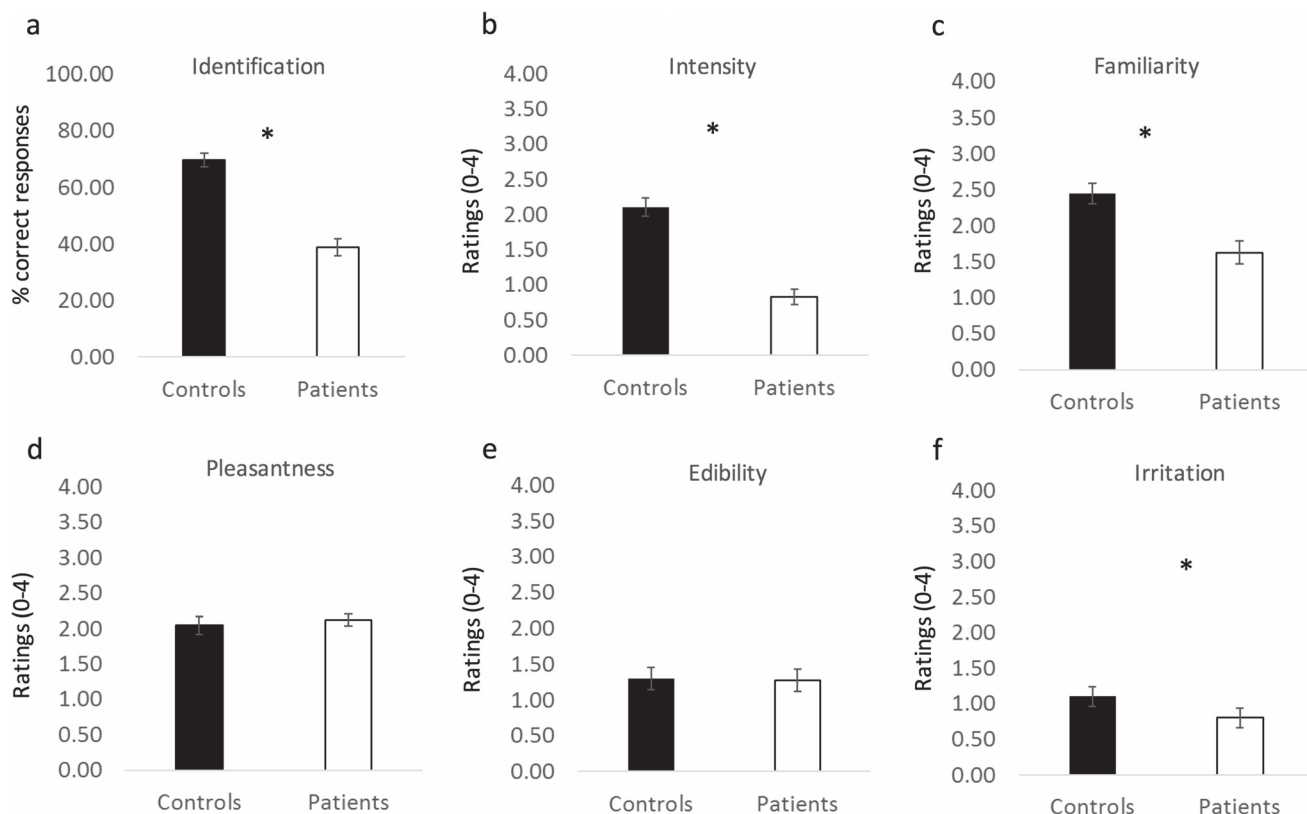


Fig. 2 Means and confidence intervals (CI, approximated by the Student law) of **a** identification scores and **b** odor intensity, **c** familiarity, **d**

pleasantness, **e** edibility, and **f** irritation ratings in controls (black bars) and patients (white bars). * $p < 0.05$

only two variables were considered (identification and intensity).

Results for individual odorants, comparing patients vs. controls, showed the following: (i) poorer odor identification for mint ($U = 419.5, p = 0.0004$), sweat ($U = 571.0, p = 0.0404$), pine ($U = 496.0, p = 0.0054$), banana ($U = 475.0, p = 0.0028$), and gas ($U = 298.5, p < 0.0001$), but not for grass ($U = 746.5, p = 0.7425$), anise ($U = 613.0, p = 0.1015$), or flower ($U = 692, p = 0.3882$); (ii) lower odor intensity rating for all eight odorants (U values from 83 to 472, p values from 0.0025 to < 0.0001); (iii) lower familiarity rating for mint ($U = 397.5, p = 0.0002$), anise ($U = 496.0, p = 0.0054$), sweat ($U = 526.5, p = 0.0129$), banana ($U = 534.5, p = 0.0161$), and gas ($U = 272.5, p < 0.0001$), but not for grass ($U = 658.0, p = 0.2316$), pine ($U = 633.0, p = 0.1495$), or flower ($U = 675.5, p = 0.3055$); (iv) less marked rating of unpleasantness for sweat ($U = 473, p = 0.0026$) and gas ($U = 259, p < 0.0001$) and lower pleasantness rating for mint ($U = 489.0, p = 0.0043$) and anise ($U = 562.0, p = 0.0325$); (v) no difference in edibility rating ($p > 0.05$ in all 8 cases); and (vi) lower irritation rating for sweat ($U = 419, p = 0.0004$) and gas ($U = 464, p = 0.0019$) (Fig. 3a–f).

As in experiment 1, hierarchical cluster and principal component analysis (based on intensity, pleasantness, familiarity, edibility, and irritation ratings) were used to describe and illustrate perceptual distances between odors. Figure 4a, b

shows that as in experiment 1 (see Fig. 1g), odors were clustered as follows: Edible odors formed a group on the right side of the space whereas the remaining odors formed three independent clusters on the left. Clusters were nearly the same in both groups, except that sweat was in the same cluster as pine in controls whereas in patients, it was in the same cluster as flower and grass. Thus, it seems that compared to the controls, patients were able to categorize smells in a similar manner despite their lower olfactory ability. However, distances between odorants seemed to be shorter in patients than in controls (Fig. 4a, b), which may reflect poorer discrimination ability. To check this, we measured the Euclidian distances in a perceptual space comprising intensity, pleasantness, familiarity, edibility, and irritation for all eight odorants in controls and patients separately. Results confirmed that the patients showed significantly shorter perceptual distances between odorants than the controls ($z = -4.6, p < 0.0001$, Wilcoxon signed rank test, Fig. 4c).

Effects of Olfactory Status on Food Behavior

Firstly, results revealed a significant overall effect ($U = 529.0, p = 0.0138$, Fig. 5a) whereby patients used more condiments and additional foods than controls. Taking each condiment/additional food individually, results showed significant effect in

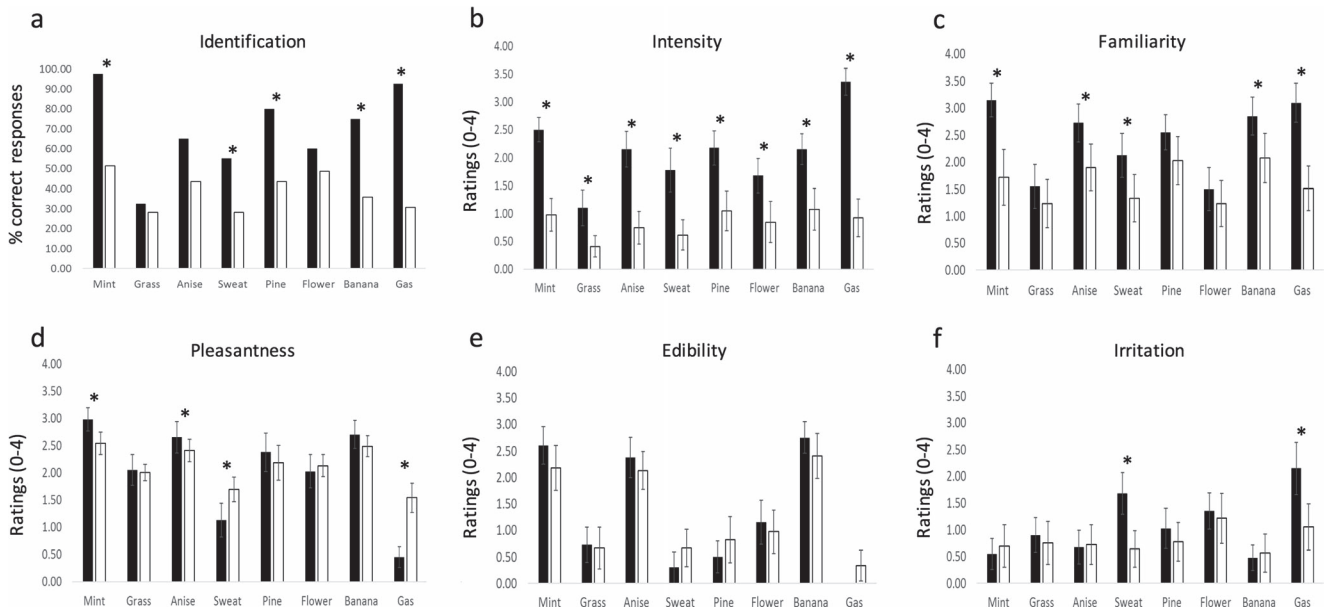


Fig. 3 Means and confidence intervals (CI, approximated by the Student law) of **a** identification scores and **b** odor intensity, **c** familiarity, **d** pleasantness, **e** edibility, and **f** irritation ratings for all eight odors in controls (black bars) and patients (white bars). * $p < 0.05$

three cases: patients used more sugar ($U = 555.0, p = 0.0274$), mayonnaise ($U = 540.0, p = 0.0186$), and sour cream ($U = 536, p = 0.0167$); there was also a trend toward significantly greater use of ketchup by patients ($U = 596.0, p = 0.0712$). No significant differences were observed for the remaining items (butter, olive oil, spices, pepper, herbs, soya sauce, salt, lemon, vinegar, mustard, or syrup) (all p values > 0.1036 ; Fig. 5b).

Secondly, statistical analyses regarding neophilia and the pleasure of eating showed that patients were less neophilic ($U = 423.5, p = 0.0012$; Fig. 5c) and tended to experience less pleasure in eating ($U = 568.5, p = 0.0788$; Fig. 5d, Table 1) (see Supplementary Fig. 2 for an illustration of the distributions of the variables “food neophilia,” “eating pleasure,” and “added condiments” as a function of groups). However, there were no

significant differences in preference for vegetables, fruits, meat, fish, starchy foods, or dairy products (all p values > 0.5718) (Table 1). Finally, there were also no differences in culinary habits: cooking for oneself, eating prepared meals, or eating out in a restaurant (all p values > 0.1193) (Table 1).

Thirdly, to further examine whether among patients, anosmics differed from hyposmics in terms of food behavior, patients were split into a group of 23 anosmics and a group of 15 hyposmics (categorization of one patient was uncertain since the ENT examination revealed the presence of an olfactory disorder, but the Sniffin’ Sticks test was not completed). Statistical analyses comparing anosmics and hyposmics did not reveal any difference for any items: food neophilia ($U = 188, p = 0.3751$), pleasure to eat ($U = 181, p = 0.5137$), and added condiments ($U = 180,$

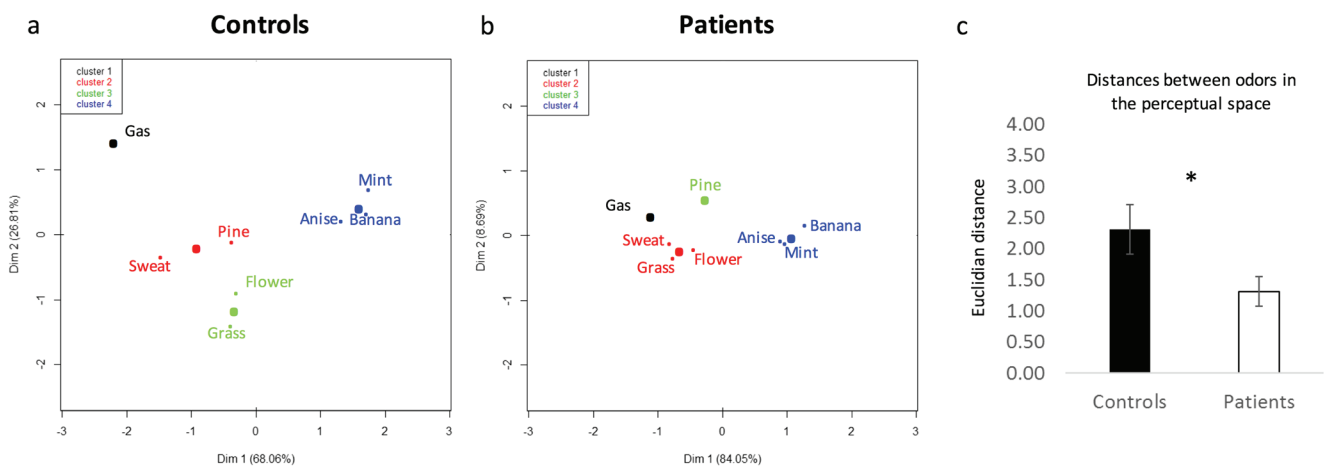


Fig. 4 Multidimensional representation of odors in **a** controls and **b** patients using hierarchical clustering performed on the factor map of the eight odors. **c** Euclidian distances between odors in the perceptual space

(intensity, familiarity, pleasantness, irritation, and edibility) in controls (black bars) and patients (white bars) (means and confidence intervals). * $p < 0.05$

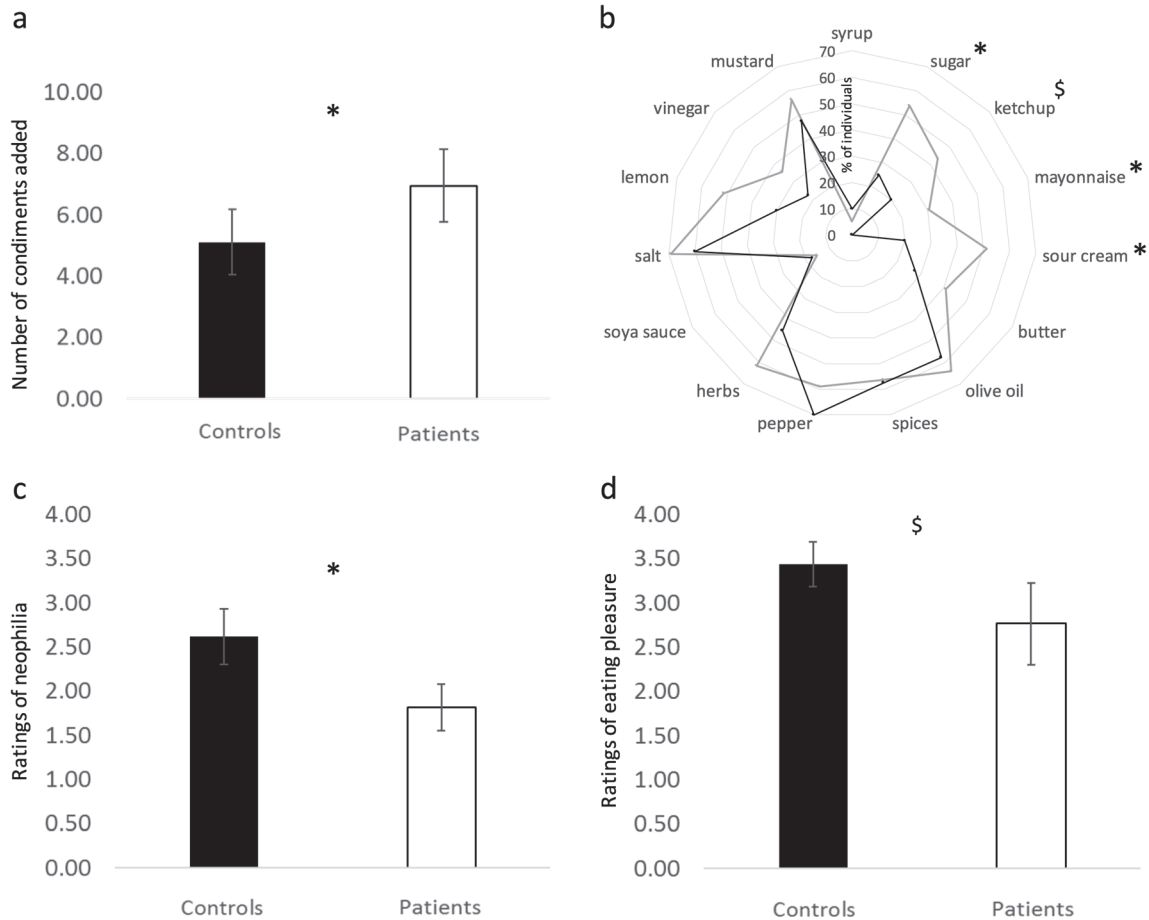


Fig. 5 Effects of dysosmia on **a, b** the number of condiments/additional foods added to dishes (**b**, patients in grey and controls in black) and on ratings of **c** neophilia and **d** pleasure in eating. Means and confidence intervals. * $p < 0.05$; \$ $p < 0.08$

$p = 0.8337$). Moreover, there were no significant differences in preference for vegetables, fruits, meat, fish, starchy foods, or dairy products (all p values > 0.1314) and in culinary habits (all p values > 0.2748).

Finally, a complementary analysis further asked whether weight (W) or body mass index (BMI) can explain individual

differences in terms of food behavior within each group. For patients, correlational analyses between food behavior parameters on the one hand and BMI and W on the other hand did not show any significant relationships: food neophilia (BMI: $r = -0.0045$; W: $r = 0.1661$), pleasure to eat (BMI: $r = 0.0962$; W: $r = -0.0743$), added condiments (BMI: $r = 0.0232$; W: $r = -0.0508$), cooking at home (BMI: $r = 0.1512$; W: $r = -0.0974$), eating food ready to eat (BMI: $r = -0.0717$; W: $r = -0.0838$), and eating at the restaurant (BMI: $r = -0.2613$; W: $r = -0.0693$). Results for controls did not show any significant correlation either: food neophilia (BMI: $r = 0.0141$; W: $r = 0.1729$), pleasure to eat (BMI: $r = 0.0063$; W: $r = 0.0684$), added condiments (BMI: $r = 0.2303$; W: $r = 0.2700$), cooking at home (BMI: $r = -0.2512$; W: $r = -0.2856$), eating food ready to eat (BMI: $r = -0.0652$; W: $r = 0.0199$), and eating at the restaurant (BMI: $r = 0.0141$; W: $r = 0.0946$).

Table 1 Means and confidence intervals (CI) for food preference items and culinary habit items in controls and patients

		Controls		Patients	
		Mean	CI	Mean	CI
Food preferences	Vegetables	2.615	0.159	2.657	0.191
	Fruits	2.512	0.221	2.578	0.224
	Meat	2.128	0.237	2.052	0.264
	Fish	2.256	0.254	2.263	0.249
	Starchy food	2.051	0.234	2.131	0.204
	Dairy products	2.128	0.248	2.184	0.239
Culinary habits	Cooking yourself	6.289	1.677	5.513	1.461
	Prepared meals	1.631	1.009	2.486	1.342
	Restaurant	1.263	0.443	0.891	0.366

Conclusions

The main result of the present study was that olfactory impairment impacts feeding. We showed that patients with smell

impairments were less neophilic than controls, tended to experience less pleasure when eating, and also used significantly more condiments/additional foods such as sugar, mayonnaise, and sour cream to make their dishes tastier.

Ratings of intensity for most odors were significantly lower in patients, as were identification scores (30% correct for dysosmics versus 70% for controls). Both results confirm our careful patient selection in terms of partial impairment of olfactory sensitivity. Another prominent aspect of our findings is that we did not see any significant difference between patients and controls in terms of odor identification abilities for some odors, including beta-ionone (flower), trans-anethole (anise), and cis-3-hexenol (grass). One assumption that may be raised here is that our normosmic sample contains some individuals with specific anosmia to these molecules. Interestingly, previous studies in the field have shown the existence of specific anosmia (explained by genetic polymorphism) to the odorant molecules of beta-ionone and cis-3-hexenol (McRae et al. 2012; Jaeger et al. 2013; see also Razafindrazaka et al. 2015). Finally, in line with previous investigations (Gudziol et al. 2001), we also showed that the sensation of irritation, which is mediated by the trigeminal system, was significantly reduced in dysosmia.

Interestingly, the study also explored other perceptual dimensions that are not frequently documented: familiarity, pleasantness, and edibility. Results showed that while perception of familiarity was reduced in dysosmia, edibility was not. One explanation for this may be that despite certain obvious impairments, patients with smell impairment are still able to categorize odors correctly: they may not be able to identify mint odor, but they were still able to categorize it as edible. However, this interpretation runs up against a limitation in the study protocol: participants performed the edibility judgment after the identification task. They received no feedback regarding the correctness of their identification response, but they had been asked to choose between four food-related descriptors (e.g., for the smell of mint, the alternatives were mint, nut, olive, and onion). This was not the case for non-food odors. In other words, patients could be sure from the proposed descriptors that the odor was from an edible source, biasing the above results.

For control subjects, the most pleasant odor was mint and gas was the most unpleasant, and dysosmic patients showed the same pattern. However, the perceptual distance was shorter in patients, who rated mint as less pleasant than controls and rated the two most unpleasant odors (sweat and gas) as less unpleasant. Looking further at the organization of the overall olfactory space, patients were found to categorize odors nearly like controls: their impairment was reflected in shorter distances between odorant representations. It all looks as if odors were less salient (because weaker), more difficult to

differentiate semantically, and easier to confuse in some but not all aspects for dysosmic subjects: as if their olfactory world was reduced, but still there.

The second issue that we wanted to explore was the extent to which olfactory impairment impacted eating behavior. Here, some competences remained despite dysosmia: impairment showed no impact on culinary habits or food preferences per se, which remains present in memory. On the other hand, patients tended to experience less pleasure in eating; this phenomenon was described by others (see (Croy et al. 2014)) and appears in patient interviews as a major complaint: food seems tasteless.

A previous investigation of eating pleasure (Arganini and Sinesio 2015) tested smell abilities in 239 65-year-old subjects with good cognitive capacity. Participants were also asked to fill out a questionnaire on their self-assessed smell and taste abilities, appetite, and pleasure in eating. Results showed that participants overestimated their olfactory ability: subjective ratings were higher than psychophysical performance measurements. No correlation was observed between olfactory performance, appetite, and pleasure in eating, whereas other factors (social isolation, perceived health, age, gender, and particular diets) did correlate with olfaction. Several lines of evidence suggest decreased pleasure in eating in patients with olfactory disorders, as in the present study. For example, Blomqvist et al. (Blomqvist et al. 2004) measured dysosmia level and quality of life parameters in 72 patients. Results showed that patients reported more difficulty in detecting dangerous odors, difficulty in cooking, and reduced appetite and food appreciation. Mattes et al. (Mattes et al. 1990) showed that patients with olfactory loss experienced loss of appetite, decreased pleasure in eating, and disturbed diet; interestingly, 42% of the patients showed increased use of spices.

Likewise, the review by Croy and colleagues (Croy et al. 2014) compiled evidence for the hypothesis that pleasure in eating is impaired by dysosmia; patients tended to compensate for their olfactory sensory (and hedonic) loss by seeking trigeminal and textural sensations in eating. Merkonidis et al. (Merkonidis et al. 2015) tested a group of 269 patients with olfactory problems, who filled out a questionnaire on the impact of smell impairment on everyday life. Patients who had lost smell suddenly bore their disability less easily than those with impairment progressing gradually over a long period (minimum 2 years). Compensation mechanisms differed between young patients, who resorted more to texture, and older ones, who resorted more to visual cues in food. Aschenbrenner et al. (Aschenbrenner et al. 2008), using the Sniffin' Sticks test, measured dysosmia in 176 patients, who were also asked to answer a nutrition questionnaire. Nutrition was more strongly impaired in patients with gradually progressing smell loss and in patients who were either over- or under-weight. Ferris and Duffy (Ferris and Duffy 1988) tested patients who all filled out a nutrition questionnaire.

Results showed that most of the undernourished patients were anosmic. Changes in food habits and reduced pleasure in eating were more marked when smell loss was recent (less than 3 years); no change was observed in appetite, but these patients reported using at least one compensation strategy by enhancing food quality with spices. Thus, it would be relevant for future studies to consider some additional factors relating to age, temporal disease course, and nutritional status.

In conclusion and in accordance with the above, the present study showed clear effects in terms of adding condiments/additional foods: patients used or tended to use more sugar, ketchup, mayonnaise, and sour cream. This may result from compensation mechanisms: adding sugar, ketchup, or mayonnaise may be an attempt to (i) restore some lost flavor and (ii) increase palatability. Note that these compensatory mechanisms were also associated to reduced neophilia in patients, which could mean that they were oriented toward the smell that foods used to have before the onset of their impairment rather than toward novel foods; their confidence in novelty is impaired, which fits well with the concept of insecurity induced by olfactory loss (Croy et al. 2014). Finally, the case of sugar was particularly interesting since it involved compensatory mechanisms using a single sensory modality, namely, gustation. We therefore asked in an exploratory analysis whether people who are used to adding sugar in their food (to make them taste) perceived smell differently than those who do not add sugar (this was done separately in controls and patients). In controls, results revealed that individuals who added sugar perceived the smell of beta-ionone as less intense ($p = 0.047$) and were also less able to identify it ($p = 0.003$). When considering the remaining odorants, only two results emerged: controls who added sugar perceived the smell of isoamyl acetate as less intense ($p = 0.018$) and perceived the smell of gas as less irritant ($p = 0.008$). In patients, only one significant difference was observed: patients who added sugar perceived pine as more pleasant ($p = 0.033$). Although exploratory, these results open up interesting perspectives on the study of the influence of food behavior on olfactory perception (and vice versa).

Implications

In summary, as expected, the present study showed significant differences in terms of odor perception between dysosmic patients and controls: patients showed reduced odor identification abilities and rated odors as less intense and less emotional. The main result of the study was that such olfactory changes were accompanied by decreased pleasure in eating and by compensatory mechanisms to increase palatability by increasing pleasantness in other modalities (taste, texture). In the future, deciphering in detail the mechanisms by which patients compensate for their olfactory loss can facilitate

strategies to help frail people, such as the elderly. When they lose the sense of smell, they are liable to feel disoriented when eating. The aim would be to set up compensation strategies by improving the visual appearance of the dish, playing on texture or enhancing the taste and trigeminal components of the food.

Compliance with Ethical Standards

Funding This study was funded by a grant from the Interdisciplinary Mission of the CNRS (DEFISENS call, PREVALOF and O2C2 projects; DEGIGENRE call, Sensotogent project) to MB and a grant from Region Rhone-Alpes ARC2 Qualité de vie et Vieillessement ADR to CM. The study was also supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft to TH (DFG HU411/18-1).

Conflict of Interest The authors have declared no conflict of interest.

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Arganini C, Sinesio F (2015) Chemosensory impairment does not diminish eating pleasure and appetite in independently living older adults. *Maturitas* 82:241–244
- Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K et al (2008) The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 118:135–144. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9>
- Blomqvist EH, Bramerson A, Stjorne P, Nordin S (2004) Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 42:189–194
- Bramerson A, Johansson L, Ek L et al (2004) Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *Laryngoscope* 114:733–737
- Croy I, Hummel T (2017) Olfaction as a marker for depression. *J Neuro* 264:631–638. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
- Croy I, Bojanowski V, Hummel T (2013) Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security—a reanalysis of previously published data. *Biol Psychol* 92:292–294. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.11.008>
- Croy I, Nordin S, Hummel T (2014) Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 39:185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Ferris AM, Duffy VB (1988) Effect of olfactory deficits on nutritional status does age predict persons at risk? *Ann N Y Acad Sci* 561:113–123
- Gudziol H, Schubert M, Hummel T (2001) Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL* 63:72–75
- Henkin RI (2014) Effects of smell loss (hyposmia) on salt usage. *Nutrition* 30:690–695
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*

- Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg 264:237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.248>
- Jaeger SR, McRae JF, Bava CM et al (2013) A Mendelian trait for olfactory sensitivity affects odor experience and food selection. *Curr Biol* 23:1601–1605
- Joussain P, Bessy M, Faure F et al (2016) Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 273:381–390. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3536-6>
- Keller A, Malaspina D (2013) Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord* 13: 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-13-8>
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114:1764–1769
- Landis BN, Scheibe M, Weber C et al (2010) Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol* 257:1303–1308
- Mattes RD, Cowart B, Schiavo MA, Lowry LD (1990) Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr* 51: 233–240
- McRae JF, Mainland JD, Jaeger SR et al (2012) Genetic variation in the odorant receptor OR2J3 is associated with the ability to detect the “grassy” smelling odor, cis-3-hexen-1-ol. *Chem Senses* 37:585–593
- Merkonidis C, Grosse F, Ninh T et al (2015) Characteristics of chemosensory disorders—results from a survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:1403–1416. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3210-4>
- Murphy C (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288:2307. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Razafindrazaka H, Monnereau A, Razafindrazaka D et al (2015) Genetic admixture and flavor preferences: androstenone sensitivity in Malagasy populations. *Hum Biol* 87:59–70
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2004) Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 130:317–319
- Smeets MAM, Veldhuizen MG (2009) Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil Psychol* 54:404–412

ETUDE 3

Les changements de volume de matière grise chez des patients hyposmiques, avant et après entraînement olfactif.

Janine Gellrich^{1*}, MD; Pengfei Han¹, PhD; Cedric Manesse², PhD; Amelie Betz¹; Anne Junghanns¹; Claudia Raue*, MD; Valentin A. Schriever¹, MD; Thomas Hummel¹, MD

¹Department of Otorhinolaryngology (J.G., P.H., C.M., A.B., A.J., T.H.), Department of Neuropediatrics (J.G., V.A.S), and Department of Neuroradiology (C.R.), Technical University of Dresden, Dresden, Germany.

²CNRS UMR5292, INSERM U1028, Lyon Neuroscience Research Center University Lyon, F-69366, France

* Corresponding author

Janine Gellrich, Department of Neuropediatrics, Carl Gustav Carus Hospital, Technical University of Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany.

janine.gellrich@uniklinikum-dresden.de

**Brain Volume Changes in Hyposmic Patients Before and After
Olfactory Training**

Brain Volume Changes in Hyposmic Patients Before and After Olfactory Training

Janine Gellrich, MD ; Pengfei Han, PhD; Cedric Manesse, PhD; Amelie Betz; Anne Junghanns; Claudia Raue, MD; Valentin A. Schriever, MD; Thomas Hummel, MD 

Objectives/Hypothesis: Olfactory dysfunction is thought to be associated with reduced gray matter (GM) volume in olfactory-related brain areas. The aim of this study was to determine GM structural changes within olfactory-related regions of the brain in patients with smell loss due to upper respiratory tract infection (URTI) before and after olfactory rehabilitation.

Study Design: Prospective intervention case-control study.

Methods: Magnetic resonance imaging structural brain images were collected from 30 patients with smell loss due to URTI and 31 controls. Patients exposed themselves to odors (olfactory training [OT]) over 12 weeks and then were rescanned. Olfactory testing was performed using the validated Sniffin' Sticks test. GM was investigated with voxel-based morphometry.

Results: GM volumes were found to be reduced in the limbic system and thalamus among pretraining patients compared to controls; in patients, OT was associated with a significant increase of GM volume in these two regions. The GM volume within other olfactory-related regions was not different between patients and controls. In addition, no relevant difference between the GM volume pre- and post-OT was observed in primary olfactory-related regions.

Conclusions: OT was associated with an increase in GM volume of the hippocampus and the thalamus, possibly pointing toward a strategy for more effective exploitation of olfactory signals based on a higher degree of attention toward odors and association of memories with olfactory input.

Key Words: Upper respiratory tract infection, olfactory disorders, gray matter, voxel-based morphometry, olfactory bulb, olfactory training.

Level of Evidence: 3b.

Laryngoscope, 128:1531–1536, 2018

INTRODUCTION

Upper respiratory tract infections (URTI) are one of the major causes of olfactory disorders. Approximately 11% of olfactory disorders treated in German, Austrian, and Swiss university hospitals are caused by URTI.¹ Even if the olfactory system has high plasticity,² only about one-third of the postinfectious patients exhibit spontaneous recovery.^{3,4} Olfactory training (OT) is a method to stimulate recovery.^{3,4}

It has already been shown there is a correlation between olfactory bulb (OB) volume and odor identification.^{5,6} Patients with olfactory loss showed lower

identification scores and smaller OB than healthy controls. Less is known about higher cerebral structural changes that would accompany olfactory recovery.

Voxel-based morphometry (VBM) is a mass-univariate technique to detect differences in the volume of gray (GM) and white matter (WM).⁷ Studies have reported hyposmia is correlated with a decreased volume in olfactory-related brain regions.^{8–11} Whereas Bitter and colleagues were the first to describe the GM alteration in anosmic and hyposmic patients,^{8,9} Peng and colleagues showed an association between the duration of smell loss and amount and size of atrophies.¹¹ Yao and colleagues investigated GM volume in patients with idiopathic olfactory loss and found results similar to the previous studies.^{8–11}

The aim of this study was to determine OB volume and GM structural changes in patients with hyposmia following URTI before and after OT in comparison to healthy controls.

MATERIALS AND METHODS

The study received approval of the ethics committee of the Medical Faculty of the Technical University of Dresden (EK96032015) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Biomedical Studies Involving Human Subjects. The study was explained to all participants, both verbally and in writing; written consent was obtained prior to inclusion.

From the Department of Otorhinolaryngology (J.G., PH., C.M., A.B., A.J., T.H.), Department of Neuropediatrics (J.G., V.A.S.), and Department of Neuroradiology (C.R.), Technical University of Dresden, Dresden, Germany.

Editor's Note: This Manuscript was accepted for publication November 10, 2017.

This study was supported by a grant from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung to V.A.S., J.G., and PH., and from the Deutsche Forschungsgemeinschaft to T.H. (DFG HU441-18-1).

The authors have no other funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Send correspondence to Janine Gellrich, Department of Neuropediatrics, Carl Gustav Carus Hospital, Technical University of Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany. E-mail: janine.gellrich@uniklinikum-dresden.de

DOI: 10.1002/lary.27045

Participants

Sixty-one subjects took part; there were 31 controls (age range 45–69 years, average age 53.5 ± 6.7 years [mean \pm standard deviation], 17 female, 14 male) and 30 hyposmic patients (age range 38–80 years, average age 60.7 ± 10.3 years, 16 female, 14 male). The diagnosis of smell loss due to URTI was confirmed by medical history¹² and nasal examination including endoscopy and testing with the Sniffin' Sticks battery.¹³ The average of self-reported duration of olfactory loss was 2.8 ± 5.1 years (4 months–20 years).

Olfactory Testing

TDI score (threshold, discrimination, identification) was assessed using the Sniffin' Sticks,¹⁴ which are pen-like odor dispensers. Threshold was measured in blindfolded participants using 16 stepwise dilutions of phenylethyl alcohol in a three-alternative forced-choice (3AFC) procedure. For discrimination, a nonfitting suprathreshold odorant was identified in a 3AFC procedure. The participant's task for identification was to label 16 suprathreshold odors, each from a list of four descriptors, presented as both pictures and words.^{15,16} Overall results were combined to TDI score. Whereas control subjects were only measured once, hyposmic participants were measured before and after 12 weeks of OT. Some of the participants underwent the extended identification test, which is twice the length (32 items) of the normal identification.¹⁷

Olfactory Training

Thirty patients underwent OT for 12 weeks twice a day. Controls performed no OT. All patients received four labeled glasses with odorants (phenylethyl alcohol: rose, eucalyptol: eucalyptus, citronella: lemon, and eugenol: cloves [all Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Germany]). Patients were instructed to sniff odors for 10 seconds and to focus attention on the current odor.⁴

Structural Image Acquisition

Magnetic resonance imaging (MRI) scans were performed on a 3T Siemens Verio scanner (Siemens, Erlangen, Germany) with a 12-channel phased-array head coil. Using a three-dimensional (3D) magnetization prepared gradient rapid-acquisition gradient echo sequence, the T1-weighted images were acquired with the following parameters: time repetition 2,530 ms; time echo 2.34 ms; inversion time 1,100 ms; field of view 256 mm; voxel size $1 \times 1 \times 1$ mm; flip angle 7° , 192 contiguous slices of 1 mm thickness. Images were acquired in the axial plane oriented parallel to the planum sphenoidale to minimize artifacts. OB sequence included acquisition of 2-mm-thick T2-weighted fast spin-echo images, with 2×2 -mm voxel dimension, without interslice gap in the coronal plane covering the anterior and middle segments of skull base.

For this study, VBM analyses were performed using the toolbox of Cat12 (available at: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>) implemented through SPM12 software (available at: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) and MATLAB (MathWorks, Natick, MA). The analysis was performed as described in previous publications.⁷ First, segmentation of the T1 images into GM, WM, and cerebrospinal fluid (CSF) was done. The classification of voxels was done depending on the grey steps and the classification of the surrounding voxels. Second, segmented GM images were spatially normalized to the customized template in standardized anatomical space using Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL).¹⁸

The goal of the normalization was to balance the global differences in brain shape between individual MRI brain scans of subjects. Third, images were smoothed with a Gaussian kernel (full width at half-maximum 8 mm) and normalized to Montreal Neurological Institute (MNI) space. Finally, all separated volumes (GM, WM, CSF) were summed to the total intracranial volume (TIV). All voxels with values less than 0.2 (corresponding to absolute threshold masking) were excluded to avoid possible edge effects between different tissue types.⁷

OB Volume Measurement

Segmentation of the OB was performed using AMIRA 3D (Visage Imaging, Carlsbad, CA) to process T2-weighted images.¹⁹ Two researchers obtained OB volumes by manual bordering and following addition of all slices, which were multiplied by the slice thickness to yield volume. Whenever the two measurements of a OB volume differed less than 10% between observers, an average of the two was used. In cases of more than a 10% difference, a third observer measured.²⁰ For analyses, the sum of right and left OB was used.

Statistical Analyses

Analyses were performed using SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY) software, with the level of significance set at $P < .05$. For psychophysiological testing and olfactory bulb comparison, one-way analysis of variance was used to investigate differences between the patient and control group. For analyzing the difference before and after OT in patients, paired *t* tests were applied. Whenever appropriate nonparametric tests were used, VBM analysis was done, using age, sex, and TIV as covariates in a multiple regression. An uncorrected threshold with $P < .001$ and a cluster size of 100 voxels was applied to investigate changes in the olfactory-related brain areas (piriform, entorhinal, orbitofrontal, insular cortex, anterior cingulate, hippocampus, and thalamus).^{10,11} To label areas of volume changes, the automated anatomic labelling atlas was used.²¹ The association between variables was analyzed using Pearson's correlation.

RESULTS

Psychophysical Measurement

In comparison to controls, the patients had significantly lower age- and sex-corrected threshold (T) scores, indicating decreased sensitivity (control $T = 9.4 \pm 2.9$, patients $T = 1.8 \pm 1.4$, $P < .001$). Based upon the threshold, nearly all of the controls were characterized as normosmic ($n = 30$ normosmic, $n = 1$ hyposmic).

After OT patients reached significantly higher scores for threshold (before $T = 1.8 \pm 1.4$, after $T = 4 \pm 3$, $P = .004$), discrimination (D) (before $D = 7.3 \pm 2.6$, after $D = 9.5 \pm 2.7$, $P = .005$), identification (I) (before $I = 7.3 \pm 2.4$, after $I = 9 \pm 2.7$, $P = .007$), and combined TDI score (before $TDI = 16.4 \pm 3.6$, after $TDI = 21.9 \pm 5.6$, $P < .001$). Sixteen patients (53%) improved 5.5 or better in TDI, indicating a clinically significant improvement.

GM Volume Results

GM volume was compared between controls and patients and between patients before and after OT. With a threshold of $P < .001$ and voxel size ≥ 100 voxels, significantly reduced GM volume was observed in patients in two clusters, mainly in the areas of the hippocampus

TABLE I.
Reduction in Gray Matter Density for Upper Respiratory Tract Infection Patients With Severe Olfactory Dysfunction Compared to Healthy Controls.

Cluster No.	Side	Regions	Share of Cluster	MNI Coordinates (mm)			Peak T	Cluster Size
				X	Y	Z		
1	R	Parahippocampus	73.49%	27	-30	-6	3.87	166
		Hippocampus	22.29%					
		Thalamus	2.41%					
2	L	Parahippocampus	85.83%	-21	-38	3	3.75	127
		Hippocampus	7.09%					

The result is the threshold at $P < .001$ (uncorrected), cluster size ≥ 100 voxels. All coordinates are given in MNI (Montreal Neurological Institute) space, labeled through automated anatomic labeling.
L = left; MNI = Montreal Neurological Institute; R = right.

(Table I). No significant cluster in primary olfactory regions could be found comparing controls with patients. We further compared the GM volume between patients with long-term olfactory loss ($n = 8$, smell loss ≥ 24 months) and controls with superior olfactory function ($n = 8$). Results showed no GM volume difference in olfactory-related areas.

Following OT, patients exhibited an increase of GM volume in hippocampus, thalamus, and cerebellum (Table II, Fig. 1). Patients with a longer duration of smell disability showed no additional results. We separately analyzed patients with a TDI-improvement over 5.5 (threshold $P < .001$, 10 voxels cluster size). For these patients, we saw similar results and additionally a

cluster in areas of the left anterior and medial orbito-frontal cortex (OFC) (MNI scale $X = -29$, $Y = 33$, $Z = -20$, cluster size 15).

OB Volume

Although a trend for OB volume difference between controls and patients before and after OT was shown (controls = 27.03 ± 10.17 , before = 23.73 ± 8.18 , after = 28.31 ± 10.84), no significant group difference was found ($F = 1.747$, $P = .18$). In approximately 90% of cases, a third observer was necessary.

VBM showed no significant correlation between GM volume of olfactory-related areas and OB volume.

TABLE II.
Volume Increase in Gray Matter Density for Upper Respiratory Tract Infection Patients Before and After Olfactory Training

Cluster No.	Side	Regions	Share of Cluster	MNI Coordinates (mm)			Peak T	Cluster Size
				X	Y	Z		
1	L	Parahippocampus	44.91%	-21	-21	-12	11.51	953
		Hippocampus	23.40%					
		Lingual	23.29%					
		Cerebellum	1.36%					
		Putamen	1.36%					
		Fusiform cortex	0.31%					
		Thalamus	0.21%					
2	L/R	Thalamus L	93.14%	-6	-3	6	8.71	175
		Thalamus R	6.29%					
3	R	Parahippocampus	50.21%	20	-29	-8	8.47	480
		Lingual	25.83%					
		Hippocampus	17.92%					
		Thalamus	5.83%					
4	L	Pallidum	52.07%	-9	3	11	7.76	121
		Nucleus caudate	45.45%					
5	L	Cerebellum	70.91%	-32	-53	-62	6.08	322
6	R	Cerebellum	3.93%	27	-53	-62	5.05	178
7	R	Vermis	64.24%	18	-56	-27	4.86	151
		Cerebellum	33.11%					

The result is the threshold at $P < .001$ (uncorrected), cluster size ≥ 100 voxels. All coordinates are given in MNI (Montreal Neurological Institute) space, labeled through automated anatomic labeling.
L = left; MNI = Montreal Neurological Institute; R = right.

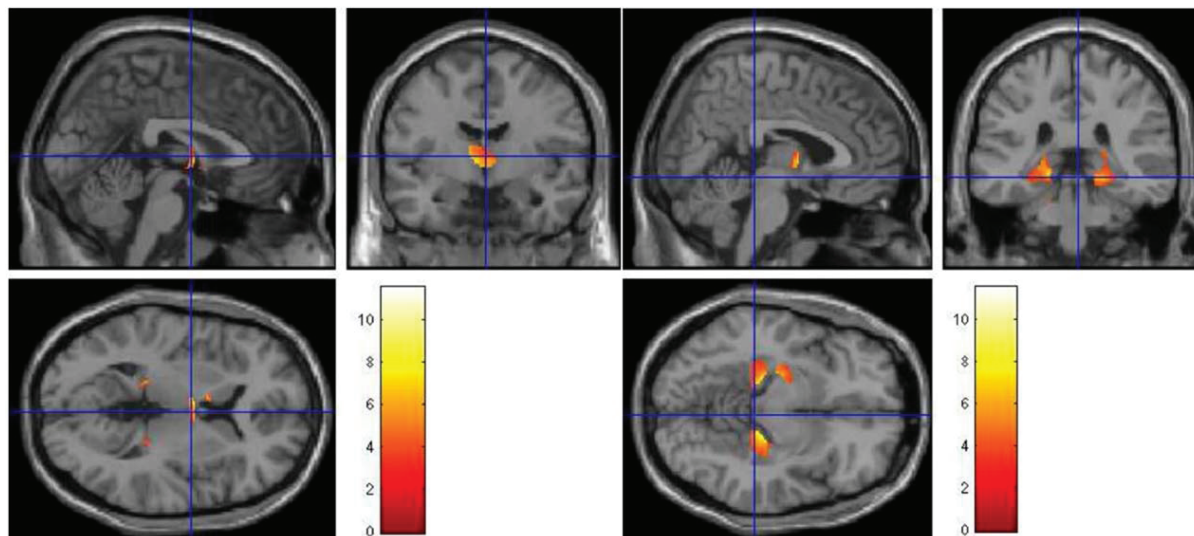


Fig. 1. Results from voxel-based morphometry analysis showing that patients after olfactory training have a higher volume in the hippocampus and thalamus. Color scale: 0 to 10 represents Z score. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.laryngoscope.com.]

Analysis of the correlation between the changes in TIV, OB volume, and olfactory function showed no significant result for subgroups of pre- and post-OT patients.

Controls and patients pre-OT displayed no significant correlation between identification and OB, whereas patients post-OT showed a correlation of the extended identification test¹⁷ and OB (extended I/OB $r = 0.41$, $P = .023$).

DISCUSSION

The Sniffin' Sticks test results indicated that URTI patients in this study were hyposmic or anosmic.¹³ Even though patients did 12 weeks of OT instead of the now recommended 36 weeks,²² patients' TDI score was significantly improved (before $TDI = 16.4 \pm 3.6$, after $TDI = 21.9 \pm 5.6$, $P < .001$). More than 50% of the patients improved on TDI with 5.5 points or more ($n = 16$ of 30). This confirmed the beneficial effect of OT for patients with smell loss caused by URTI as it had been shown previously.^{3,4}

The olfactory system is known to have a high plasticity and the ability for spontaneous recovery after smell loss due to an URTI.³ The association between olfaction and OB volume of patients with URTI smell loss has already been reported.⁶ It could be shown that the OB is a highly plastic structure, with continuous remodeling of synaptic connections due to synaptogenesis and cell regeneration. If the olfactory input is decreased by URTI-caused epithelium destruction, these processes could lead to a reduction of OB volume.^{23,24} Furthermore, a correlation between identification ability and OB volume has been reported.⁵ Although we saw a trend of volume changes between the study groups from a higher OB volume in controls to a lower volume in patients before OT, and an increase of the volume after OT, we did not see significant results for this change and did not observe a significant correlation of OB

volume and identification for controls or patients before OT. Only patients after OT showed such correlation. One possible explanation for these results could be the relatively small sample size or a nonlinear association between the development of smell loss and OB volume reduction in patients. Quite often a third observer for OB volume measurement was necessary, because the initial two observers differed more than 10%. Nevertheless, the reliability of the method is considered to be high. Two independent studies showed an inter- and intraobserver reliability over 90%.^{25,26}

The current study did not yield significant differences in GM volume between controls and patients in primary olfactory related regions. Former studies showed a decrease of GM volume in primary and secondary olfactory regions for anosmic and hyposmic patients. However, these studies did not only focus on URTI, but included a wide spectrum of etiologies of olfactory dysfunction (e.g., head injuries and sinonasal disorders), with some of the participants having very long durations of olfactory loss.^{8,9,11,27} One could speculate the maintained olfactory input in hyposmic URTI patients could be enough to prevent GM alteration.

Although there was no significant change of GM volume of primary olfactory-related regions in this study, an increase of GM volume has been seen in the hippocampus, thalamus, and cerebellum in patients following OT. This result was also found for a subgroup of patients with a TDI-improvement over 5.5. These patients showed an increase of GM volume in the medial and anterior OFC. Controls showed a higher GM volume in the hippocampus and thalamus than patients before OT.

Other studies also reported changes in regions of the hippocampus, thalamus, and cerebellum as well as the OFC. Bitter and colleagues showed in 2010, for anosmic and hyposmic patients, changes in GM volume of various olfactory-related regions including the OFC.

They reported a decreased volume in cerebellum and in regions of the hippocampal structure.^{8,9} Peng and colleagues found for the primary olfactory cortex only changes for the right hemisphere. They assumed VBM analysis was not the right method to display changes in the relatively small structures of the primary olfactory-related regions. As in the present study, they reported changes in the cerebellum and parahippocampal structures, and discussed especially the role of the cerebellum in olfactory perception.¹¹ Yao and colleagues reported a case of a boy with congenital anosmia and performed a study with 20 healthy controls comparing GM volume. They also did a study with patients suffering from idiopathic smell loss. They saw changes in primary olfactory-related regions as well as in regions of the hippocampus, thalamus, and cerebellum.^{10,28} None of these studies examined potential changes that could result from OT and a potential reversibility of GM volume changes.

The hippocampus, which plays a key role in the organization of memory, is also part of secondary olfactory-related brain regions²⁹; it has also been shown to be influenced by physical exercise³⁰ and memory training in the elderly.³¹ The hippocampus is involved in processing olfactory information.^{32,33} Although the OT task does not involve an active memory component it can be assumed that exposure to odors (and eventually also the confrontation with odorous perception) also involves memory-related activations. It appears natural, although this was not controlled for and was not explicitly intended by the training, that patients would think more about smells and try to search for odor-related memories. Nevertheless, it is possible that the obtained differences in the hippocampus was based upon other influences that were not measured in this study.

The thalamus was the second structure, which in patients exhibited a loss of GM volume in comparison to controls, and showed an increase after OT. Previous work indicated functional relevance of the thalamic pathway as an active modulatory target of olfactory attention.³⁴ Thalamic volume is also known to correlate with cognitive speed of healthy people³⁵; other work showed attention-induced activation in thalamus.³⁶ As the patients were asked to concentrate on the different odors during OT, attention played some role in this everyday exercise.

Besides the sniffing procedure during OT, which should be practiced twice a day, a motion sequence is implicated (take the jar, open it up, sniff, close) that may stimulate the cerebellum. This could be shown for the sniff of odors as well as for the motion of taking a breath through the nose without having an odor in front.³⁷ A second study reported that the cerebellum is not only involved in modulating the sniffing process but also in olfactory cognitive processing.³⁸ Furthermore, it is described that the cerebellum is activated during processing of odor intensity, quality, recognition, and episodic memory.³⁹

The anterior and medial OFC, which showed a small area of significantly increased GM volume in the 16 patients with a clinically significant improvement,

are part of the processing of olfactory information.^{40,41} Although former VBM studies^{8–11} showed a decrease of GM in the OFC, we were able to detect a recovery of this structure after OT. A study about the connectivity after OT also reports an increasing connectivity of the integrative network to which the OFC belongs.⁴²

Limitations of the study should be acknowledged. Based on the recent literature, OT (executed over 12 weeks in this study) is now suggested for a longer duration, and various odors should be changed every 3 months to achieve higher rates of recovery. Although our patients received the classical OT, they achieved excellent results (16 patients over 5.5 points improvement in TDI score). A repetition of this study with updated OT might lead to an even higher level of improvement among patients and, accordingly, to different results in VBM analysis.

Another point that needs to be discussed is that participants were not asked to keep a diary about the OT to measure compliance. It would be interesting to use adherence as a covariate in the future. Based upon the results, we can assume that the patients implemented the training in their routine because we obtained an improvement of 53%. The self-recovery rate of patients suffering from olfactory impairment caused by URTI is approximately 30%.⁴³

Because of a higher degree of spontaneous recovery in the first year, it might be worth restricting study to only patients with a longer duration of illness. Nevertheless, we decided not to implement such a restriction because spontaneous recovery is also possible after the first year, although the likelihood to recover decreases after 2 or 3 years.⁴⁴ Furthermore, OT could work as a promotor of recovery, so it appears reasonable to begin OT during the period of relatively high regenerative activity. Nevertheless, one could not deny that some effects may be due to spontaneous improvement itself and not to OT.

Controls were slightly younger than patients because they were not fully age matched. This could affect results of TDI and GM volume, with decreasing olfactory function and TIV in the elderly. The influence on this study seems to be low; patients already showed impairment caused by URTI. As the GM volume decreases with aging, especially in the neocortical, prefrontal, and parietal cortex, but to a much lesser degree in hippocampal and thalamic areas,⁴⁵ such an effect would not change the results here because we saw no difference in neocortical, prefrontal, and parietal cortex between controls and patients.

VBM is one of the many approaches to investigate human neural features.¹¹ Other studies addressed a change of neuronal connectivity as an effect of OT.^{42,46} Although VBM analysis could only display information about volume changes, this method could make an assertion to functional changes.

CONCLUSION

This study showed that OT in URTI patients with decreased olfactory function is associated with an

increase of GM volume of the hippocampus, thalamus, and cerebellum, but not with a change in primary olfactory-related regions. This may indicate that exposure to odor predominantly influences the processing and evaluation of olfactory input, although this speculation awaits further research.

BIBLIOGRAPHY

- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, et al. Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland [in German]. *HNO* 2004;52:112–120.
- Wilson DA, Best AR, Sullivan RM. Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist* 2004;10:513–524.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014;124:826–831.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009;119:496–499.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, et al. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 2008;42:498–502.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006;116:436–439.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000;11:805–821.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Guntinas-Lichius O, Gaser C. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses* 2010;35:407–415.
- Bitter T, Brüderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects—a voxel-based morphometry study. *Brain Res* 2010;1347:42–47.
- Yao L, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss. *Chem Senses* 2014;39:755–760.
- Peng P, Gu H, Xiao W, et al. A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *Br J Radiol* 2013;86:20130207.
- Hummel T, Hummel C, Welge-Lüssen A. Assessment of olfaction and gustation. In: *Management of Smell and Taste Disorders: A Practical Guide for Clinicians*. Stuttgart, Germany: Thieme; 2013:58–75.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:237–243.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. “Sniffin’ Sticks”: Olfactory performance assessed by the combined testing of odour identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39–52.
- Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. The “Sniffin’ Kids” test—a 14-item odor identification test for children. *PLoS One* 2014;9:e101086.
- Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T. Reading first or smelling first. Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys* 2015;77:731–736.
- Haehner A, Mayer A-M, Landis BN, et al. High test–retest reliability of the extended version of the “Sniffin’ Sticks” test. *Chem Senses* 2009;34:705–711.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95–113.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci* 1998;855:546–555.
- Rombaux P, Grandin C, Duprez T. How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT* 2009;5(suppl 13):53–60.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273–289.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015;125:1763–1766.
- Rombaux PH, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009;47:3–9.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007;315:1243–1249.
- Yousem DM, Geckle RJ, Doty RL, Bilker WB. Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Acad Radiol* 1997;4:264–269.
- Hummel T, Urbig A, Huart C, Duprez T, Rombaux P. Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *J Neurol* 2015;262:1046–1051.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Gaser C, Guntinas-Lichius O. Volume alterations in the gray matter of anosmic subjects. Lessons we can learn from voxel-based morphometry [in German]. *HNO* 2011;59:248–254.
- Yao L, Yi X, Wei Y. Gray matter alteration in isolated congenital anosmia patient: a voxel-based morphometry study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:2569–2573.
- Smitka M, Puschmann S, Buschhueter D, et al. Is there a correlation between hippocampus and amygdala volume and olfactory function in healthy subjects? *Neuroimage* 2012;59:1052–1057.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:3017–3022.
- Valenzuela MJ, Jones M, Caroline Rae WW, Graham S, Shnier R, Sachdev P. Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly. *Neuroreport* 2003;14:1333–1337.
- Pellegrino R, Hähner A, Bojanowski V, Hummel C, Gerber J, Hummel T. Olfactory function in patients with hyposmia compared to healthy subjects—an fMRI study. *Rhinology* 2016;54:374–381.
- Poellinger A, Thomas R, Lio P, et al. Activation and habituation in olfaction—an fMRI Study. *Neuroimage* 2001;13:547–560.
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci* 2008;28:5257–5267.
- Van Der Werf YD, Tisserand DJ, Visser PJ, et al. Thalamic volume predicts performance on tests of cognitive speed and decreases in healthy aging: a magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *Cogn Brain Res* 2001;11:377–385.
- LaBerge D, Buchsbaum MS. Positron emission tomographic measurements of pulvinar activity during an attention task. *J Neurosci* 1990;10:613–619.
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, et al. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 1998;18:8990–9001.
- Cerf-Ducastel B, Murphy C. fMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions. *Chem Senses* 2001;26:625–637.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 2000;26:735–745.
- Gottfried JA. Smell: central nervous processing. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. Basel, Switzerland: Karger; 2006:44–69.
- Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 2004;55:11–29.
- Kolldorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, et al. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *Neuroimage Clin* 2015;9:401–410.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:265–269.
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Taste and Smell: An Update*. Basel, Switzerland: Karger Publishers; 2006:125–132.
- Kalpozos G, Chételat G, Baron J-C, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging* 2009;30:112–124.
- Kolldorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, et al. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast* 2014;2014:e140419.

ETUDE 4

L'amorçage visuel augmente la perception olfactive, en agissant sur le traitement de l'information olfactive.

Cédric Manesse¹, Arnaud Fournel¹, Moustafa Bensafi^{1§}, Camille Ferdenzi^{1\$*}

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR5292, INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69 366 Lyon Cedex 07, France.

[§]Equal contribution

*Corresponding author : Camille Ferdenzi, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR5292, +33 437 28 76 03 INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69 366 Lyon Cedex 07, France, camille.ferdenzi@cnrs.fr // ORCID : orcid.org/0000-0001-5572-0361

Visual priming enhances perceptual experience of smells at both low and high levels of processing

Visual priming enhances perceptual experience of smells at both low and high levels of processing

Cédric Manesse¹, Arnaud Fournel¹, Moustafa Bensafi^{1§}, Camille Ferdenzi^{1§*}

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR5292, INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69 366 Lyon Cedex 07, France.

[§]Equal contribution

*Corresponding author : Camille Ferdenzi, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR5292, +33 437 28 76 03 INSERM U1028, Université Claude Bernard Lyon 1, 50 avenue Tony Garnier, 69 366 Lyon Cedex 07, France, camille.ferdenzi@cnrs.fr // ORCID : orcid.org/0000-0001-5572-0361

Acknowledgments: This study was supported by a thesis grant from the Auvergne-Rhône-Alpes French Region to Cédric MANESSE (ARC2 Program, Elderly and Quality of Life).

Abstract

Whereas contextual influences in the visual and auditory domains have been largely documented, little is known about how chemical senses might be affected by our multi-sensorial environment. In the present study, we aimed to better understand how a visual context affects perception of pleasant and unpleasant odors. To this end, 19 healthy participants smelled 2 different odors (pleasant floral and unpleasant damp), and to perform a series of tasks including detection, and perceptual evaluations of odor intensity, pleasantness, and floral and damp characters of both odors. A visual context (either congruent or incongruent with the semantic content of the odor; or a neutral control context) preceded odor stimulations. Olfacto-motor response as well as response time was recorded during the detection task. Results showed that the floral odor was rated as significantly more pleasant than the damp odor. This was confirmed at the motor level since reaction times were shorter for the most aversive stimuli (unpleasant and intense). Moreover, in line with the literature, sniffing was smaller in volume and shorter in duration for the most intense odors. In terms of contextual modulation, we found that when preceded with a congruent visual prime, the damp odor was perceived as more intense, and the floral odor was perceived as more pleasant and more floral. Altogether, these findings suggest that visual information facilitates subsequent odor processing by both (i) increasing sensory experience towards potentially dangerous sources and (ii) enhancing emotional and perceptual experiences of pleasant environmental sources.

Keywords

Olfaction, visual context, priming, intensity, pleasantness, sniffing

Introduction

Processing of environmental objects by our brain usually involves more than a single sensory entry. The same object can be processed with attributes pertaining to vision (such as shape, color), somatosensation (e.g., softness, temperature, pain), audition (like sound volume, frequency), and/or to chemosensation (taste: e.g., bitter, sweet; trigeminal sensations: freshness, irritation; olfaction: odor intensity, localization, etc.). Such multimodal perception contributes to the formation of object percepts, where all pieces of solicited sensory information are associated together and compared with previous memory representations. Beside this multisensorial integration, there is also evidence for interactions between sensory modalities during the processing of environmental objects, including for instance auditory interferences on visual sensitivity (Chen & Spence 2011). Crossmodal interactions do not only occur between vision and audition; olfaction and vision have also been shown to interact with each other (Gilbert, Martin & Kemp, 1996; Osterbauer, 2005; Sakai, 2005; Robinson, Mattingley & Reinhard, 2013; Höchenberger, Busch & Ohla, 2015).

Interestingly, among these interactions, an influence of odor perception by semantically similar (congruent) visual cues has been shown (Gottfried & Dolan 2003) (see also Stevens & Pashler 2002; Stevenson & Boakes 2003; Wilson & Stevenson 2003). Moreover, emotional state, attentional bias, or contextual information are also factors that produce affective and cognitive interferences on olfactory signal processing (Distel et al. 1999; Distel & Hudson 2001; Winston 2005; Sakai et al. 2007; Bensafi et al. 2013). Such modulations of odor perception through the presentation of congruent context has mostly been tested with visual stimuli like visual labels (Herz & von Clef 2001; Herz, 2003; Bensafi et al. 2014), colors (Zellner & Kautz 1990), or pictures (Sakai, 2005), presented simultaneously with the olfactory stimulus (Gottfried & Dolan 2003) or using a priming paradigm (van Beilen et al. 2011).

On a theoretical level, such a modulation of olfaction through vision can be explained using cognitive models of human memory, in particular the ACT-IN model (Versace et al. 2014). In this model, percepts are defined as representations characterized by multiple components: multimodal sensory characteristics (shape, odor, sound...), actions performed towards the environmental objects and emotions. Such percepts are encoded in memory as multi-dimensional objects containing these inter-related components which altogether form a “memory trace”. A prediction that can be made from this model is that any salient component of a given trace can reactivate the trace itself but also other components of the same trace. For instance, for environmental objects that contain smells (i.e., a rose) one may assume that its visual characteristics (materialized by pictures of

a rose or of gardens for instance) can activate or trigger (with or without awareness) the olfactory component of this object (i.e., the smell of a rose).

The first aim of our study was to test this prediction using a priming paradigm whereby a visual component of a given object preceded the presentation of the olfactory component of the same object. Such paradigms are commonly used in psychological research to study how a first stimulus (a prime) can affect the processing of - and behavioral response to - a second stimulus (a target, that shares - or not - with the prime some sensory, affective or semantic properties). In our study, the visual component was defined as the prime and the olfactory component as the target. We assumed that presenting a congruent (high semantic proximity) visual prime would trigger expectancies and facilitate the processing of the related olfactory target ending in an enhanced perception. The second aim of the study was to examine at which levels of processing would olfactory perception be modified by a visual context. To this end, participants were required to perform a series of tasks related to the presented odor. They were asked to detect the smell, then to give estimates of intensity and pleasantness, and to qualify the smell using specific olfactory qualities (see below). Here, three types of variables were collected: response time, perceptual ratings and sniffing activity (olfactomotor response for each olfactory trial was collected during the whole experiment). As olfactory processing differs as a function of odor hedonic valence (Ferdenzi et al. 2015), we further asked in a third aim whether such visual influence on olfaction is similar when the olfactory target is pleasant or unpleasant. Finally, in a fourth aim, we asked whether the visual influence on olfactory perception can be achieved at low level of perception by considering smells with low and high levels of intensity. To achieve these four aims, we designed a protocol whereby participants were presented with olfactory targets that were either pleasant (smell of rose) or unpleasant (smell of damp), presented at both low and high levels of intensity, and preceded by a visual prime that was either semantically related with the odor (congruent combination; e.g. picture of a rose and smell of rose) or unrelated (incongruent combination; e.g. picture of a rose and smell of damp).

Material and Methods

Subjects

Nineteen healthy participants (mean age \pm standard deviation: 28.9 ± 9.5 ; 9 men and 10 women) were recruited at the University of Lyon, France. They declared to have normal olfaction and a posteriori verification showed that *i*) the participants perceived the experimental odors at a satisfactory level of intensity (4.6 ± 0.9 on a scale from 1 to 9), and *ii*) none of the participants had lower intensity ratings than the others, as shown by a Grubbs test for outliers ($G = 2.11$, $U = 0.72$, $p = 0.2257$). Participants provided written informed consent prior to participation. They were tested individually and received monetary compensation for their participation. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local Lyon Sud-Est II review board.

Stimuli

Odors. Two odorants were used (odorant code, « quality » with verbatim extracted from www.thegoodscentscompany.com, CID): phenyl-2-ethanol (PEA, floral/rose/dried rose, 6054), terpinen-4-ol (TER, earthy/musty/damp, 11230) both provided by Sigma Aldrich. Each odorant was used at 2 concentrations: high (PEA: 1% vol/vol; TER: 5%) and low (PEA: 0.5%; TER: 1%). Odorants were diluted in odorless mineral oil (Sigma Aldrich), absorbed on a scentless polypropylene fabric (3×7 cm; 3M, Valley) to maximize air exchange surface and dispensed in 15 mL brown glass jars (opening diameter: 1.8 cm; height: 5 cm; filled with 5 mL odorous solution). We also used “blank” jars containing only odorless mineral oil, to limit participants’ olfactory fatigue along the testing and to test for effective odor perception by comparing odorous vs. blank flasks. PEA and TER were chosen because they are considered respectively as pleasant and unpleasant and have significantly different semantic fields. Indeed, the two odors PEA and TER were selected from a previous study (Kermen et al. 2011) whereby human participants were instructed to describe a series of odorants. When considering PEA and TER, analysis of the verbatim revealed that: (i) the 2 odors elicited no words in common, (ii) the most frequent words for PEA were “Rose”, “Floral”, and “Alcohol” and for TER “Muddy”, “Woody”, “Damp”. These descriptions fit the organoleptic characteristics of these molecules (see <http://www.thegoodscentscompany.com/>).

Pictures. Visual cues were presented as high-resolution pictures displayed on a computer screen. Pictures were either copyright-free or from the authors' personal shots. Two different contexts were used, and each context was represented by 3 different pictures (Fig. 1A): context 1 was a woody, damp, musty environment, congruent with TER odor, and context 2 was a floral, garden or perfume factory environment, congruent with PEA. The most suitable pictures of a series were chosen during a pilot study, namely those that best evoked the semantic fields of TER and PEA. To this end, prior the experiment, five participants were asked to evaluate 30 candidate pictures chosen by the experimenters to evoke the semantic fields of PEA and TER. For each picture, participants were asked to give a rating of congruence with each the 6 descriptors given for PEA (3) and TER (3), on a scale from 0 (not evoking at all the descriptor given) to 10 (descriptor very well suited). For each odor, we identified and kept for the main study the 3 pictures with both the highest ratings of congruence with the descriptors corresponding to that odor and the lowest ratings for the descriptors corresponding to the other odor. We thus obtained 6 pictures in total, 3 for each odorant.

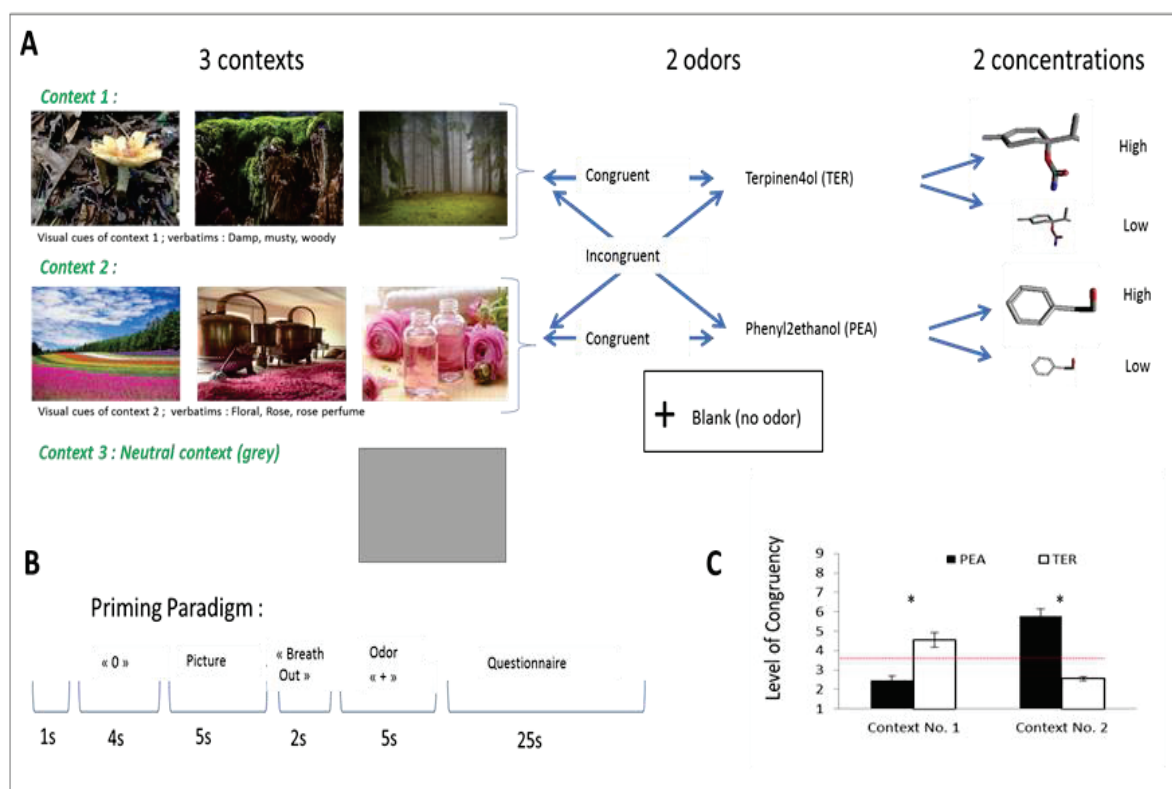
In the main protocol, each odor (PEA, TER) was presented with the 6 selected pictures (3 congruent, 3 incongruent), but also with a neutral context (non-evocative grey rectangle).

Procedure

Each trial was characterized by a combination of 3 factors: odor (PEA, TER), concentration (high or low), and context (congruent, incongruent or neutral). A total of 36 olfactory trials were thus used (2 odorants \times 2 concentrations \times 3 contexts \times 3 pictures per context). Note that to limit olfactory fatigue and/or adaptation, an empty flask was presented 9 times following each visual presentation (3 times per type of context). Thus, in total, the duration of the experiment was around 35 minutes and included 45 trials (36 odors + 9 empty flasks). Participants were seated in a comfortable chair, equipped with the-sniffing measurement apparatus and facing an adjustable computer screen set at eye-level (1 m viewing distance). A nasal cannula (AirLife, CareFusion, USA) positioned in both nostrils and connected to an airflow sensor (AWM720, Honeywell, France) allowed to record sniffing behavior. The sniffing signal was amplified and digitally recorded at 256 Hz using LabVIEW software®. To record response time during the odor detection task, participants' dominant, i.e., right hand (all were right-handed) was placed on a button-box (see next paragraph). The protocol contained 45 trials following the same sequence, as described in Fig. 1B. At the beginning of each trial, after a 1-second resting time, a circle was presented in the middle of the screen during 4 s, followed by a picture presented for 5 s. An instruction asking the participant to breath out then appeared for 2s, followed by a cross in the middle of the screen for 5 s

during which an odor was presented by the experimenter; the flask was placed approximately 1 cm under the participant's nostrils and the participant had to press a key of the button-box with his/her index finger as soon an odor had been detected (and before the end of the 5-s odor presentation). The flask was then removed, and a new screen was presented for 25 s, with the instruction to answer the questions of the experimenter. At this stage, participants were asked to rate intensity, pleasantness, flowery note and damp note using a scale from 1 (very little intense, very unpleasant, not floral at all, not damp at all) to 9 (very intense, very pleasant, very flowery, very damp). The responses of the participants were given orally and written down by the experimenter. At the end of the experimental session (after the 45 trials), participants were asked to rate the congruency between each odor (at the highest concentration) and the 6 pictures presented in the study, using a scale from 1 (not related at all) to 9 (very congruent).

Figure 1:



Data Analysis

The analyzed variables were *i*) perceptual ratings of the odors (intensity, pleasantness, flowery note and damp note), *ii*) reaction time (RT) during odor detection (i.e., time between the flask inhalation starting point and the

button-press to indicate that he/she detected an odor; these two time-points were recorded in milliseconds by the sniff recording system described in the procedure), and *iii*) characteristics of the first sniff during flask presentation, namely sniff volume (area under the curve) and sniff duration in seconds (between the inhalation starting point and the point where the flow returned to zero). For each context, data was pooled by averaging the values obtained with the 3 pictures belonging to the same context, leading to 12 average values per participant (2 odors \times 2 concentrations \times 3 contexts).

To organize the dataset for statistical analysis, we first examined whether it contained missing data. In such a case, pooled data was based on the average of 1 or 2 values instead of 3. In case of 3 missing values, we chose to remove the participant from the analysis for the concerned variable rather than replacing the missing value by a median or mean approximation. Missing values correspond to the following cases. In case of non-detection of the odor, no perceptual ratings could be provided by the participant (5 % of all the judgements; usable sample size for perceptual ratings: $n = 18$ participants). Because of anticipated sniffing (i.e., inhalation starting point located before the presentation of the odor) or technical issues, 11 % of the olfactomotor data were missing (usable sample size for olfactomotor parameters: $n = 17$). RTs below 200 ms were discarded because they were non-plausible considering normal human reactivity in this kind of task (Olofsson, 2014); RTs above 5 s (which was the maximum allocated time) were removed as well. Additional missing RTs correspond to no response of the participant, technical problems or discarded sniff (see above) since RT calculation was based on the start of the sniff (total usable sample size for RT data: $n = 16$).

All analyses were performed with JASP 0.8.50 and RStudio 1.1.383 on R 3.4.2, with a 95 % level of confidence ($\alpha < .05$). We conducted repeated-measures ANOVAs with context (congruent, incongruent, neutral), odor (PEA, TER) and concentration (high, low) as within-subject factors, with Greenhouse-Geisser correction for sphericity applying to factors with more than 2 levels (i.e., to context only). Because we were interested in examining the interaction between odor, concentration and context factors, which can only be examined with parametric analysis of variance, we chose to have a loose criterion regarding the assumption of normality of distribution of our data so that we could use such a statistical method (as it is considered quite robust against the normality assumption). The skewness and kurtosis of the data distribution curves were both compared to the normal distribution using the Jarque-Bera test (based on chi-squared approximation). This graphical approach permitted us to comply with the assumption of pseudo-normality, the only exception being for RT that strongly departed from a normal distribution ($\chi^2 = 286.20$, $df = 2$, $p < 0.0001$). RTs were therefore log-transformed. When effects were found, we further qualified them using post-hoc Tukey HSD test ($\alpha = 0.05$). Power and size effect

were evaluated for the ANOVAs' results. Criteria for effect size (partial-eta squared) interpretation were 0.0099 for small, 0.0588 for medium and 0.1379 for large effects (Minton & Cohen 1971; Richardson, 2011). In some instances, we also present results obtained for each odor (PEA and TER) separately, with repeated-measures ANOVAs including context (congruent, incongruent, neutral; Greenhouse-Geisser corrected) and concentration (high, low) as within-subject factors. Also, for the sake of clarity, an additional variable has been examined, namely the degree of correct categorization corresponding to the ratio "rating on the correct category"/"rating on the incorrect category" (i.e. flowery score/damp score for PEA and damp score/flowery score for TER).

Results

Preliminary verifications

We first examined whether the odor concentrations set a priori (no odor, low concentration, high concentration) were perceived as expected by the participants, using a paired t-test with Holm correction for multiple comparisons. Intensity of the blank condition (when detected; 11 out of 19 participants perceived an odor by mistake at least once) was significantly lower (2.01 ± 0.25) than the high concentration condition (5.55 ± 0.27) ($t(10) = 12.87, p < 0.0001$), and significantly lower than the low concentration condition (4.21 ± 0.41) ($t(10) = 5.91, p = 0.0001$). Moreover, the high concentration received higher intensity ratings than the low concentration condition (high concentration: 5.31 ± 0.24 ; low concentration: 4.07 ± 0.29 ; $t(18) = 7.22, p < 0.0001$).

Additionally, as expected, participants rated PEA as more pleasant than TER (pooled for all 19 participants; PEA: 5.52 ± 0.30 ; TER: 4.40 ± 0.28 ; $t(18) = 2.85, p = 0.0107$). Finally, the results confirmed that the pictures were chosen in an appropriate manner (in 18 participants who gave congruence ratings), since the 2 contexts were highly associated with the odor they were supposed to match, but significantly less associated with the other odor (see Fig. 1C). Indeed, TER was significantly more associated with context 1 than PEA (paired t-test: $t(17) = 2.41, p = 0.0274$), and PEA was significantly more associated with context 2 than TER ($t(17) = 3.77, p = 0.0015$).

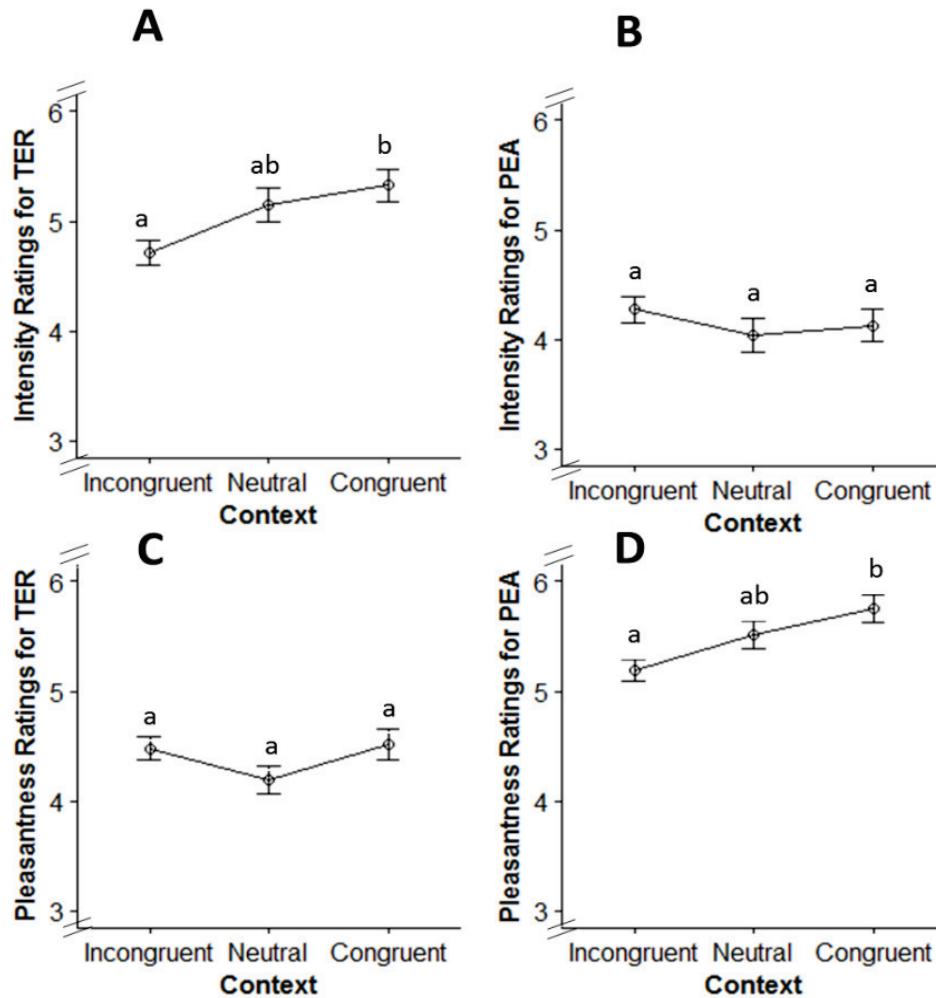
Perceptual ratings

Intensity. Using a repeated measures ANOVA, we found a significant effect of odor ($F(1,17) = 10.05; p = 0.0056, \eta^2 = 0.3716, power = 0.58$), due to TER's higher intensity (TER: 5.07 ± 0.18 ; PEA: 4.15 ± 0.17) and

an effect of concentration ($F(1,17) = 47.67; p < 0.0001, \eta^2 = 0.7371, power = 0.99$), explained by intensity rated higher at high concentration (5.22 ± 0.17) than at low concentration (3.99 ± 0.17). There was a marginal effect of the odor x context interaction ($F(1.81,30.70) = 3.37; p = 0.0519, \eta^2 = 0.1655, power = 0.21$), explained by the fact that TER was rated more intense than PEA except in the incongruent condition where they did not differ (post-hoc Tukey HSD test). There was also a significant odor x concentration interaction ($F(1,17) = 56.30; p < 0.0001, \eta^2 = 0.7681, power = 0.99$), explained by higher intensity ratings for TER at high concentration (6.15 ± 0.18) compared to all other conditions (TER low: 3.99 ± 0.23 , PEA high: 4.29 ± 0.21 ; PEA low: 4.00 ± 0.24 ; post-hoc Tukey HSD test). This shows that high and low concentrations, that were set a priori, generated perceived intensity differences only in TER. Consequently, we subsequently conducted the variance analysis on TER only, and found a significant effect of context ($F(3.44,31.29) = 3.41; p = 0.0481, \eta^2 = 0.2726, power = 0.39$): TER was perceived as more intense in the congruent context (5.33 ± 0.15) than in the incongruent context (4.71 ± 0.12); in the neutral context, ratings of intensity were not significantly different from the two other contexts (5.15 ± 0.15 ; see Fig. 2A). Considering PEA only, no effect of context was found (see Fig. 2B).

Pleasantness. A main effect of odor was found on pleasantness ratings ($F(1,17) = 7.04, p = 0.0168, \eta^2 = 0.2927, power = 0.40$), due to PEA's higher pleasantness (PEA: 5.49 ± 0.15 ; TER: 4.40 ± 0.15). There was also a marginal effect of the odor x context interaction ($F(1.49,25.32) = 2.97; p = 0.0825, \eta^2 = 0.1487, power = 0.18$), which however cannot be further qualified using the post-hoc Tukey HSD test. To allow interpretation of this interaction, we conducted the analysis on each odor separately. No effect of context was found for pleasantness of TER (see Fig. 2C), but it was found a significant effect of context for PEA only ($F(1.85,31.40) = 3.73, p = 0.0343, \eta^2 = 0.1801, power = 0.19$) with PEA's pleasantness being higher in the congruent (5.76 ± 0.13) than in the incongruent context (5.19 ± 0.1); in the neutral context, ratings of PEA pleasantness were not significantly different from the two other contexts (5.15 ± 0.13 ; see Fig. 2D) (post-hoc Tukey HSD test).

Figure 2:



Flowery and damp notes. Results for flowery ratings revealed a significant main effect of odor ($F(1,17) = 19.88$; $p = 0.0003$, $\eta^2 = 0.5391$, $power = 0.88$), due to the flowery note that was rated higher for PEA than for TER (PEA: 5.82 ± 0.19 ; TER: 3.34 ± 0.18). Moreover, there was a significant effect of context ($F(1.79,30.48) = 4.41$; $p = 0.0240$, $\eta^2 = 0.2059$, $power = 0.24$) characterized by higher ratings of flowery in the congruent context (4.96 ± 0.26) than in the incongruent condition (4.38 ± 0.25) and the neutral condition (4.40 ± 0.27); congruent condition was significantly higher than the two other conditions (post-hoc Tukey HSD test).

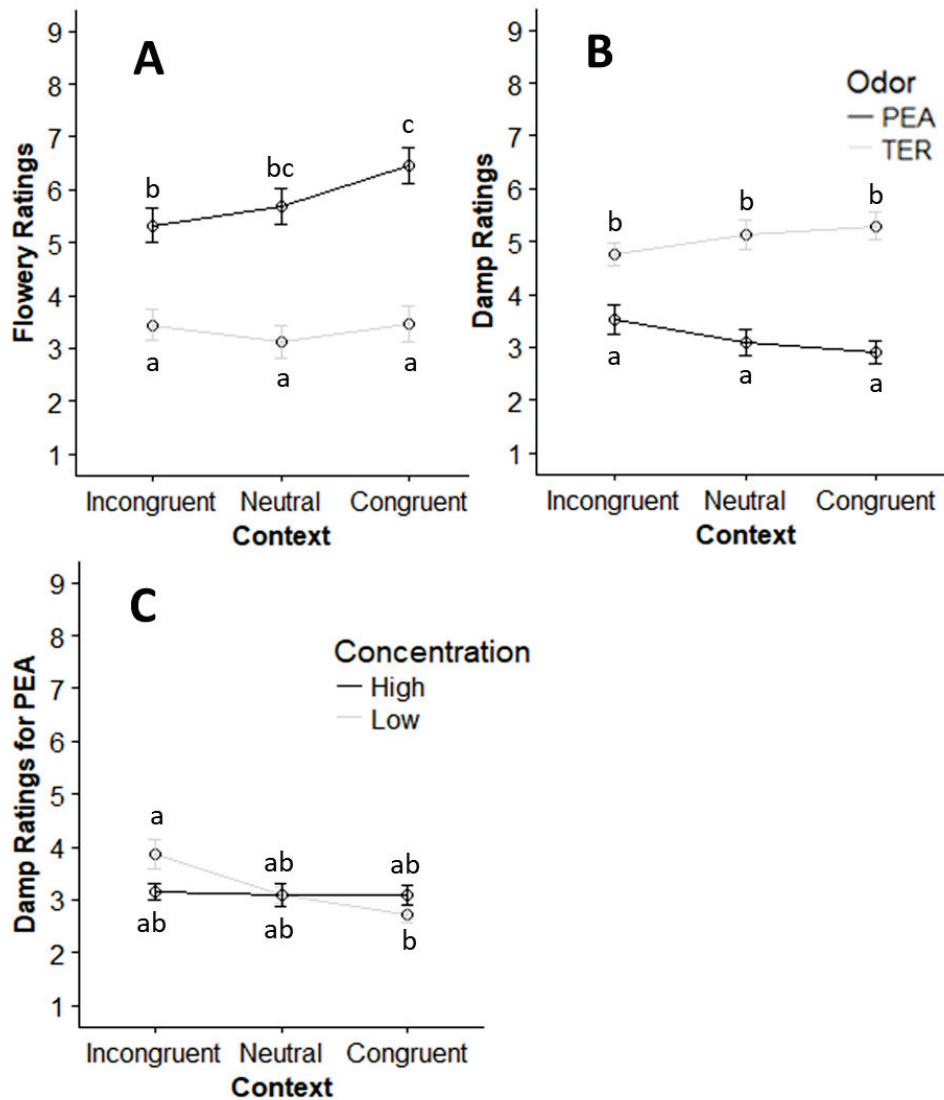
There was also a marginal effect of concentration ($F(1,17) = 4.23$; $p = 0.0553$, $\eta^2 = 0.1993$, $power = 0.22$) due to flowery notes that tended to be higher when the concentration was high (4.72 ± 0.22 , vs. low: 4.44 ± 0.22). There was also a significant odor x context interaction ($F(1.77,30.11) = 3.94$; $p = 0.0345$, $\eta^2 = 0.1883$,

$power = 0.26$). According to post-hoc Tukey HSD tests (see Fig. 3A), this interaction can be described as follows: while flowery ratings of TER were stable across contexts, for PEA they were higher than for TER, and were influenced by context: flowery ratings of PEA were significantly higher in the congruent (6.45 ± 0.27) than in the incongruent condition (5.32 ± 0.33). The neutral condition was intermediate between the two (5.68 ± 0.34) and not significantly different from the two other contexts (post-hoc Tukey HSD test).

For the damp note, odor and concentration had significant main effects (odor: $F(1,17) = 20.60$; $p < 0.0003$, $\eta^2 = 0.5479$, $power = 0.89$; concentration: $F(1,17) = 4.50$; $p = 0.0488$, $\eta^2 = 0.2094$, $power = 0.23$). This was due to higher ratings of damp notes for TER than for PEA (PEA: 3.17 ± 0.15 ; TER: 5.06 ± 0.17) and for high concentration (4.27 ± 0.20) than for low concentration (3.96 ± 0.17).

Two interactions were significant. First, the odor x context interaction ($F(1.77,30.11) = 5.16$; $p = 0.0144$, $\eta^2 = 0.2329$, $power = 0.40$), but post-hoc Tukey HSD test did not allow qualifying this interaction further (see Fig. 3B). Second, the odor x concentration interaction ($F(1,17) = 6.20$; $p = 0.0234$, $\eta^2 = 0.2674$, $power = 0.43$), which was characterized by the fact that TER high received higher dampness ratings (5.43 ± 0.26) than TER low (4.70 ± 0.20), both of them being higher than dampness of PEA (high and low not significantly different: 3.12 ± 0.20 vs. 3.23 ± 0.23 respectively; post-hoc Tukey HSD test). The triple interaction odor x context x concentration was marginal ($F(1.97,33.53) = 2.77$; $p = 0.0765$, $\eta^2 = 0.1401$, $power = 0.21$) and in order to facilitate its interpretation, we again conducted the analysis on each odor separately: there was a significant context x concentration effect for PEA only ($F(1.94,32.94) = 4.06$; $p = 0.0276$, $\eta^2 = 0.1930$, $power = 0.28$). According to Post-hoc Tukey HSD tests (see Fig. 3C), this interaction was due to the fact that there was an effect of context on the damp ratings of the low concentration of PEA (lower damp ratings of PEA in the congruent than in the incongruent context: 2.72 ± 0.15 vs. 3.87 ± 0.28 respectively; the neutral context was intermediate, not significantly different from the two other conditions: 3.08 ± 0.15).

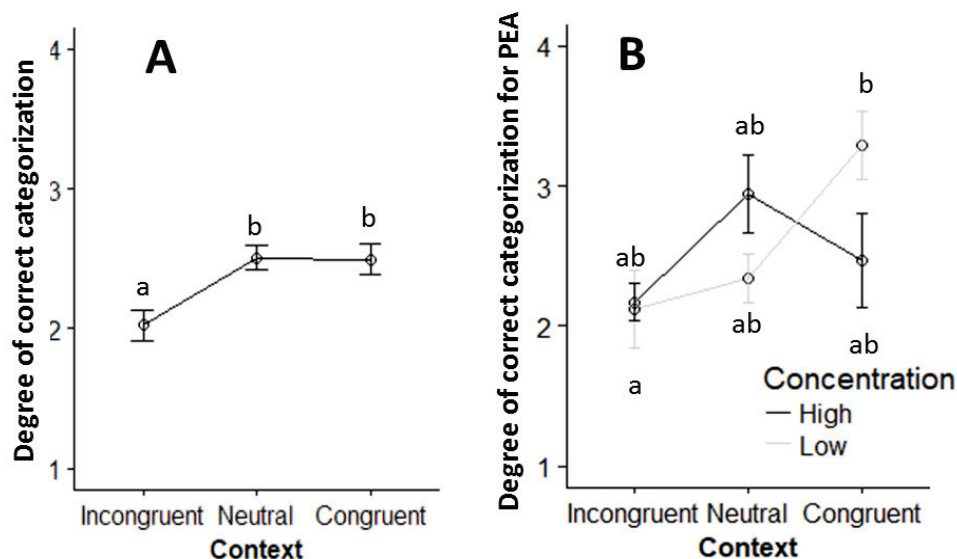
Figure 3:



Finally, the degree of correct categorization (i.e. the ratio of “flowery” rating / ‘damp” rating for PEA, and the ratio of “damp” rating / “flowery” rating for TER; see Data Analysis section) was significantly modulated by context ($F(1.89,32.05) = 4.92; p = 0.0150, \eta^2 = 0.2250, power = 0.28$; see Fig. 4A). Here, the degree of correct categorization was significantly lower in the incongruent context (2.02 ± 0.11) compared to the congruent (2.50 ± 0.11) or neutral conditions (2.51 ± 0.09). No significant difference was observed between the congruent and the neutral contexts (post-hoc Tukey HSD tests). There was a marginal odor x context x

concentration interaction ($F(1.97,33.46) = 2.55; p = 0.0933, \eta^2 = 0.1303, power = 0.21$). To help interpret this interaction, we conducted the analysis on each odor separately; we found a marginal interaction between context and concentration for PEA only ($F(1.45,24.69) = 3.49; p = 0.0595, \eta^2 = 0.1701, power = 0.22$), which, according to post-hoc Tukey HSD tests, was due to an effect of context on the degree of correct categorization of PEA low (higher in the congruent than in the incongruent context: 3.30 ± 0.24 vs. 2.12 ± 0.28 respectively; the neutral context was intermediate, not significantly different from the two other conditions: 2.34 ± 0.18 ; see Fig. 4B).

Figure 4:



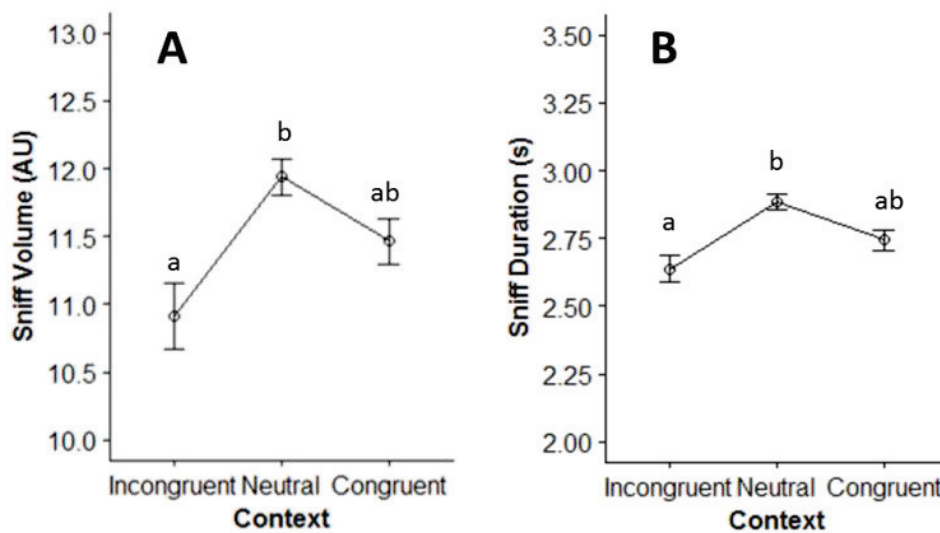
Olfactomotor response

Sniff Volume. Results revealed a significant effect of context ($F(1.37,21.99) = 5.00; p = 0.0261, \eta^2 = 0.2381, power = 0.29$; Fig. 5A), characterized by significantly smaller sniff volume in the incongruent (10.92 ± 0.59) than in the neutral condition (11.94 ± 0.69), while the congruent condition was intermediate (11.46 ± 0.69 , not significantly different from any of the two other conditions, post-hoc Tukey HSD test). There was also a main effect of concentration ($F(1,16) = 7.64; p = 0.0138, \eta^2 = 0.3231, power = 0.44$) due to smaller sniffs in response to high concentration odorants (11.13 ± 0.54) compared to low concentration odorants (11.74 ± 0.53). The triple interaction odor x context x concentration was marginal ($F(1.56,24.98) = 2.55; p = 0.0939, \eta^2 = 0.1373, power = 0.19$), and when odors were analyzed separately, there was a marginal interaction between

context and concentration in the case of TER only ($F(1.76,28.16) = 2.67$; $p = 0.0929$, $\eta^2 = 0.1429$, $power = 0.15$); but post-hoc Tukey HSD test did not allow qualifying this interaction further.

Sniff Duration. Results for sniff duration showed exactly the same pattern as for sniff volume, namely a significant effect of context ($F(1.53,24.46) = 6.91$; $p = 0.0072$, $\eta^2 = 0.3015$, $power = 0.45$; Fig. 5B), characterized by significantly shorter sniffs in the incongruent (2.64 ± 0.11) than in the neutral condition (2.89 ± 0.12), while the congruent condition was intermediate (2.75 ± 0.11 , not significantly different from any of the two other conditions; post-hoc Tukey HSD test). Again, there was a main effect of concentration ($F(1,16) = 10.08$; $p = 0.0059$, $\eta^2 = 0.3865$, $power = 0.59$) due to shorter sniffs in response to high concentration odorants (2.65 ± 0.09) compared to low concentration odorants (2.87 ± 0.09). The triple interaction odor x context x concentration was marginal ($F(1.97,31.49) = 4.11$; $p = 0.0870$, $\eta^2 = 0.2043$, $power = 0.42$), and when odors were analyzed separately, no interaction between context and concentration was significant (for any of the two odors).

Figure 5:



Odor Detection Time

Odor and concentration had significant main effects (odor: $F(1,15) = 6.24$; $p = 0.0246$, $\eta^2 = 0.2938$, $power = 0.36$; concentration: $F(1,15) = 10.25$; $p = 0.0059$, $\eta^2 = 0.4060$, $power = 0.60$) reflecting that TER was detected faster than PEA (PEA: 0.23 ± 0.01 ; TER: 0.17 ± 0.01), and both odors were detected faster at high concentration (0.16 ± 0.01) than at low concentration (0.23 ± 0.01).

There was a significant odor x concentration interaction ($F(1,15) = 9.92$; $p = 0.0066$, $\eta^2 = 0.3980$, $power = 0.74$) due to the fact that TER high was detected faster (0.12 ± 0.01) than TER low (0.23 ± 0.02), PEA high (0.21 ± 0.02) and PEA low (0.24 ± 0.02) (all last three did not differ; post-hoc Tukey HSD test). There were no significant main effect of context and no significant interaction involving the factor context.

Discussion

In the present study, we set out to examine how the processing of pleasant odors and unpleasant odors (presented at both low and high levels of intensity) was influenced by semantically related and non-related visual information. Using a visual priming paradigm, we aimed to prepare the processing of the olfactory component of a memory trace through the pre-activation of a visual component of the same trace. We hypothesized that the visually congruent prime would evoke expectancies about the future olfactory inputs and thus modulate its perception through a modification of its intensity, pleasantness, and/or categorization (Sakai 2005; van Beilen et al. 2011; Hoffmann-Hensel & Freiherr 2016). This modulation would not occur in the case of a non-congruent visual prime. Results revealed that when the odor was preceded by a visual congruent prime (vs. a visual incongruent prime), participants perceived (i) the unpleasant smell as more intense, and (ii) the pleasant smell as more pleasant.

That visual congruency increased the perception of intensity of the unpleasant odor and modified the pleasantness of the pleasant odor is a novel finding. It suggests that visual environmental cues can prime odor processing and renders it more salient (Schifferstein & Verlegh 1996; Gottfried & Dolan 2003). For the unpleasant pole, this effect was expressed preferentially quantitatively, in terms of level of activation (i.e. perceived intensity); likely to allow the body to react more strongly and promptly to a potentially threatening stimulus in order to avoid it. In turn, for the pleasant pole, the effect was expressed more qualitatively by shifting hedonic valence, probably to increase attraction towards a potentially rewarding stimulus. It is worth noting that this higher pleasantness for the smell of rose in the congruent priming condition was accompanied by an increase in the floral semantic quality, suggesting a more vivid activation of the semantic component of the memory trace by the related visual information (Versace et al. 2014). Interestingly, this effect was also observed when the pleasant odor was presented at a low level of concentration. Note that when considering pleasantness ratings and semantic categorization, processing of the unpleasant odor was not sensitive to the effects of visual information. Such lack in cognitive modulation for the unpleasant odor is in line with previous studies showing an asymmetry between the processing of unpleasant odors and the processing of pleasant ones (Boesveldt et al. 2010),

potentially serving the adaptive function of unconditionally avoiding negative threatening stimuli. In sum, although the above findings cannot be generalized to all pleasant odors and all unpleasant odors, these results make sense in an adaptive perspective and should be tested in future studies by including more contrasted odorants and a larger sample of smells.

Voluntary motor responses (reaction times) and olfactomotor responses (sniffing) were also measured in our study. With regard to sniffing, in line with previous observations (Mainland & Sobel 2006) we first observed that sniffs during the highly intense odor conditions were shorter in duration and smaller in volume than sniffs during the lowly intense odor conditions. Regarding reaction time, two main findings were expected. First, according to previous studies (Bensafi et al. 2002; Boesveldt et al. 2010) detection of the unpleasant odor was expected to be faster than detection of the pleasant odor. This prediction was confirmed by a significant interaction between odor and concentration factors reflecting that the most aversive odor (unpleasant and intense stimulus) was detected faster than the three other olfactory stimuli. Second, based on Olofsson (2014), who showed that olfactory stimuli are detected faster when preceded by a semantically related verbal prime, we expected that visual congruent prime would shorten the time to detect odors. Unfortunately, this assumption was not verified. As discussed by Loersch and Payne (2011), such an absence of differences may be explained by the nature of the prime (visual picture in our case): different primes, even if similar (picture vs. label) might have very different effects on subsequent signal processing (facilitation, inhibition...) and affect a different set of outcomes (cognitive, peripheral level...). Although we aimed to maximize the semantic content of the visual prime (by including different pictures of the same type of context, e.g. "floral", "damp"), semantic access through the verbal system is likely more powerful. Therefore, one may set up for future studies a combination of verbal and visual primes to enhance the access to the semantic content of the prime in order to increase the facilitation of both detection and perceptual processing of the olfactory component of the memory trace.

In conclusions, the present findings showed that related visual information influenced odor processing at both perceptual and semantic levels. Whereas visual information influenced affective and semantic processing of pleasant odors, it was not the case for the processing of unpleasant odors which was influenced in a more quantitative manner (intensity). In sum, visual information facilitates subsequent odor processing by increasing sensory experience towards potentially dangerous sources and by enhancing emotional and semantic experiences of pleasant odors. Another interesting aspect of our finding was that this effect of context was not observed only when odors were presented at a high level of concentration: even when the smell was presented at low concentration, these effects were valid. That visual information can modulate odor processing under degraded

conditions of perception (low level of intensity) is particularly relevant in certain pathologies whereby olfactory perception is impaired. This is the case in hyposmia (partial deficit in olfaction) where odors are perceived as relatively weak. Several studies showed that the prevalence of hyposmia is relatively high (10-15 %) (Brämerson et al. 2004; Landis et al. 2004; Hummel et al. 2007), and increases with aging (Gaines 2010). Moreover, significant alteration of the quality of life is typically associated with this sensory impairment (Croy et al. 2014; Manesse et al. 2017). Concrete solutions to enhance olfactory perception would be thus extremely useful. A past study has brought scientific arguments that remediation of olfactory perception through daily training is possible in this population (Hummel et al. 2009). Moreover, a more recent study has revealed that such olfactory training is modulating brain areas involved in semantic and memory functioning (e.g. hippocampus) without any change in primary olfactory areas (Gellrich et al. 2017). Combined with the above, our findings thus suggest that setting up a training protocol that would combine both odor and visual exposure may be beneficial in improving olfaction in people with olfactory deficits.

References

- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Vigouroux, M., & Holley, A. (2002). Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neuroscience letters*, 328(3), 309–313.
- Bensafi, M., Croy, I., Phillips, N., Rouby, C., Sezille, C., Gerber, J., M Small, D., and Hummel, T. The effect of verbal context on olfactory neural responses. (2014) *Human brain mapping*, 35. doi:10.1002/hbm.22215
- Bensafi, M., Iannilli, E., Schriever, V.A., Poncet, J., Seo, H.-S., Gerber, J., Rouby, C., and Hummel, T. (2013). Cross-modal integration of emotions in the chemical senses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00883
- Boesveldt, S., Frasnelli, J., Gordon, A. R., & Lundström, J. N. (2010). The fish is bad: Negative food odors elicit faster and more accurate reactions than other odors. *Biological Psychology*, 84(2), 313–317. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.03.006
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733–737. doi:10.1097/00005537-200404000-00026
- Chen, Y.-C., & Spence, C. (2011). Crossmodal semantic priming by naturalistic sounds and spoken words enhances visual sensitivity. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 37(5), 1554–1568. doi:10.1037/a0024329

- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chemical Senses, 39*(3), 185–194. doi:10.1093/chemse/bjt072
- Distel, H., Ayabe-Kanamura, S., Martínez-Gómez, M., Schicker, I., Kobayakawa, T., Saito, S., & Hudson, R. (1999). Perception of Everyday Odors—Correlation between Intensity, Familiarity and Strength of Hedonic Judgement. *Chemical Senses, 24*(2), 191–199. doi:10.1093/chemse/24.2.191
- Distel, H., & Hudson, R. (2001). Judgement of Odor Intensity is Influenced by Subjects' Knowledge of the Odor Source. *Chemical Senses, 26*(3), 247–251. doi:10.1093/chemse/26.3.247
- Ferdenzi, C., Fournel, A., Thévenet, M., Coppin, G., & Bensafi, M. (2015). Viewing Olfactory Affective Responses Through the Sniff Prism: Effect of Perceptual Dimensions and Age on Olfactomotor Responses to Odors. *Frontiers in Psychology, 6*. doi:10.3389/fpsyg.2015.01776
- Gaines, A. D. (2010). Anosmia and hyposmia. *Allergy and Asthma Proceedings, 31*(3), 185–189. doi:10.2500/aap.2010.31.3357
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V.A., and Hummel, T. (2017). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training: Brain Volume Changes in Hyposmic Patients. *The Laryngoscope*. doi:10.1002/lary.27045
- Gilbert, A. N., Martin, R., & Kemp, S. E. (1996). Cross-Modal Correspondence between Vision and Olfaction: The Color of Smells. *The American Journal of Psychology, 109*(3), 335. doi:10.2307/1423010
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2003). The Nose Smells What the Eye Sees. *Neuron, 39*(2), 375–386. doi:10.1016/S0896-6273(03)00392-1
- Herz, R. S. (2003). The Effect of Verbal Context on Olfactory Perception. *Journal of Experimental Psychology: General, 132*(4), 595–606. doi:10.1037/0096-3445.132.4.595
- Herz, R. S., & von Clef, J. (2001). The Influence of Verbal Labeling on the Perception of Odors: Evidence for Olfactory Illusions? *Perception, 30*(3), 381–391. doi:10.1068/p3179
- Höchenberger, R., Busch, N. A., & Ohla, K. (2015). Nonlinear response speedup in bimodal visual-olfactory object identification. *Frontiers in Psychology, 6*. doi:10.3389/fpsyg.2015.01477
- Hoffmann-Hensel, S. M., & Freiherr, J. (2016). Intramodal Olfactory Priming of Positive and Negative Odors in Humans Using Respiration-Triggered Olfactory Stimulation (RETROS). *Chemical Senses, 41*(7), 567–578. doi:10.1093/chemse/bjw060
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin” Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based

- on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3), 237–243.
doi:10.1007/s00405-006-0173-0
- Hummel, Thomas, Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499.
doi:10.1002/lary.20101
- Kermen, F., Chakirian, A., Sezille, C., Joussain, P., Le Goff, G., Ziesel, A., et al. (2011). Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Scientific Reports*, 1.
doi:10.1038/srep00206
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764–1769. doi:10.1097/00005537-200410000-00017
- Loersch, C., & Payne, B. K. (2011). The Situated Inference Model: An Integrative Account of the Effects of Primes on Perception, Behavior, and Motivation. *Perspectives on Psychological Science*, 6(3), 234–252. doi:10.1177/1745691611406921
- Mainland, J., & Sobel, N. (2006). The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. *Chemical Senses*, 31(2), 181–196.
doi:10.1093/chemse/bjj012
- Manesse, C., Ferdenzi, C., Sabri, M., Bessy, M., Rouby, C., Faure, F., Bellil, D., Jomain, S., Landis, B.N., Hugentobler, M., et al. (2017). Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior. *Chemosensory Perception*, 10(4), 104–113. doi:10.1007/s12078-017-9237-3
- Minton, P. D., & Cohen, J. (1971). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. *Journal of the American Statistical Association*, 66(334), 428. doi:10.2307/2283959
- Olofsson, J. K. (2014). Time to smell: a cascade model of human olfactory perception based on response-time (RT) measurement. *Frontiers in Psychology*, 5. doi:10.3389/fpsyg.2014.00033
- Osterbauer, R. A. (2005). Color of Scents: Chromatic Stimuli Modulate Odor Responses in the Human Brain. *Journal of Neurophysiology*, 93(6), 3434–3441. doi:10.1152/jn.00555.2004
- Richardson, J. T. E. (2011). Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educational Research Review*, 6(2), 135–147. doi:10.1016/j.edurev.2010.12.001
- Robinson, A. K., Mattingley, J. B., & Reinhard, J. (2013). Odors enhance the salience of matching images during the attentional blink. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnint.2013.00077
- Sakai, N. (2005). The Effect of Visual Images on Perception of Odors. *Chemical Senses*, 30(Supplement 1), i244–i245. doi:10.1093/chemse/bjh205

- Sakai, N, Takahashi, A., Kobayakawa, T., Yamauchi, Y., Imada, S., & Saito, S. (2007). Exploring human brain activities involved in the hedonic-evaluating process of odors. *Japanese Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(3), 285–293. doi:10.11253/ninchishinkeikagaku1999.9.285
- Schifferstein, H. N. J., & Verlegh, P. W. J. (1996). The role of congruency and pleasantness in odor-induced taste enhancement. *Acta Psychologica*, *94*(1), 87–105. doi:10.1016/0001-6918(95)00040-2
- Stevens, S. S., & Pashler, H. E. (Eds.). (2002). *Stevens' handbook of experimental psychology* (3rd ed.). New York: John Wiley & Sons.
- Stevenson, R. J., & Boakes, R. A. (2003). A mnemonic theory of odor perception. *Psychological Review*, *110*(2), 340–364. doi:10.1037/0033-295X.110.2.340
- van Beilen, M., Bult, H., Renken, R., Stieger, M., Thumfart, S., Cornelissen, F., & Kooijman, V. (2011). Effects of Visual Priming on Taste-Odor Interaction. *PLoS ONE*, *6*(9). doi:10.1371/journal.pone.0023857
- Versace, R., Vallet, G. T., Riou, B., Lesourd, M., Labeye, É., & Brunel, L. (2014). Act-In: An integrated view of memory mechanisms. *Journal of Cognitive Psychology*, *26*(3), 280–306. doi:10.1080/20445911.2014.892113
- Wilson, D. A., & Stevenson, R. J. (2003). The fundamental role of memory in olfactory perception. *Trends in Neurosciences*, *26*(5), 243–247. doi:10.1016/S0166-2236(03)00076-6
- Winston, J. S. (2005). Integrated Neural Representations of Odor Intensity and Affective Valence in Human Amygdala. *Journal of Neuroscience*, *25*(39), 8903–8907. doi:10.1523/JNEUROSCI.1569-05.2005
- Zellner, D. A., & Kautz, M. A. (1990). Color affects perceived odor intensity. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, *16*(2), 391–397. doi:10.1037//0096-1523.16.2.391

Figure Legends

Figure 1. Experimental design, protocol and congruency ratings. (A) The experimental design comprised 45 trials that were combinations of the factors context (6 pictures + 1 neutral), odor (2 odors + 1 blank) and odor concentration (2 levels). (B) Sequence of a trial. (C) Post-hoc congruency verification (the “damp” context number 1 was more congruent with TER than with PEA; the “rose” context number 2 was more congruent with PEA than with TER). Bars represent SEM. * $p < 0.05$ (t-test).

Figure 2. Perceptual ratings (mean +/- SEMPairedDiff). Effect of context on (A) intensity ratings of TER ($p = 0.0481$), (B) intensity ratings of PEA ($p = 0.6154$), (C) pleasantness ratings of TER ($p = 0.2743$), (D) pleasantness ratings of PEA ($p = 0.0383$). Letters a, b indicates significantly different groups according to a Tukey HSD post-hoc test.

Figure 3. Categorization (mean +/- SEMPairedDiff). Effect of odor by context interaction on (A) flowery ratings ($p = 0.0345$), (B) damp ratings ($p = 0.0144$), (C) Effect of context by concentration interaction on damp ratings of PEA ($p = 0.0276$). Letters a, b, c indicates significantly different groups according to a Tukey HSD post-hoc test.

Figure 4. Correct Categorization (mean +/- SEMPairedDiff). (A) Effect of context on the degree of correct categorization ($p = 0.0150$), (B) Effect of context by concentration interaction on the degree of correct categorization of PEA ($p = 0.0595$). Letters a, b indicates significantly different groups according to a Tukey HSD post-hoc test.

Figure 5. Olfactomotor responses (mean +/- SEMPairedDiff). Effect of context on (A) sniff volume ($p = 0.0261$), (B) sniff duration ($p = 0.0072$). Letters a, b indicates significantly different groups according to a Tukey HSD post-hoc test.

ETUDE 5

Un nouveau protocole d'entraînement pour améliorer l'odorat et la qualité de vie de patients dysosmiques : preuve de concept.

Manesse¹, C, Bellil¹ D, Ferdenzi¹ C, Rouby¹ C, Faure F¹, Bensafi¹ M

¹CNRS UMR 5292 and University de Lyon, France

A new training protocol to improve olfaction and quality of life in patients with dysosmia: a proof of concept study

Extended Abstract:

A new training protocol to improve olfaction and quality of life in patients with dysosmia: a proof of concept study

Manesse, C, Bellil D, Ferdenzi C, Rouby C, Faure F, Bensafi M ; CNRS UMR 5292 and University de Lyon, France

Abstract – In this proof of concept study we developed a new training protocol based on daily contextual olfactory exposure. Patients with olfactory dysfunction were trained for 12 weeks with either a contextual olfactory training or a non-contextual training. Results showed that olfaction improved after training, and especially in the contextual group. Quality of life was significantly enhanced when both groups were considered. This new contextual paradigm will now be exploited in a larger cohort of patients in order to maintain or restore olfaction and improve quality of life and autonomy.

Index Terms – Olfaction, remediation, quality of life.

INTRODUCTION

Olfactory dysfunctions (dysosmia) are not rare. Their prevalence may reach more than 20% of the population after 60 years-old. Since olfaction is a prominent sensory route to enjoy pleasure and avoid hazards, it is essential for quality of life and well-being [1]. The rate of domestic accidents, depression and food pleasure alterations increase in dysosmia, which may lead to loss of autonomy. To treat such dysfunction, common drug therapy or surgery can be useful but recent studies have shown that remediation of olfactory dysfunction is possible through olfactory training [2]. In such protocols, patients are given a series of odorized flasks that they smell on a daily basis at home. After 12 weeks of regular exposure, some patients partly recover their olfaction. The present proof of concept study is aimed at improving this type of paradigm by including an additional factor: the context of odor exposure. Indeed, several models of memory functioning argue that perception is facilitated when congruent semantic information is provided [3]. Based on these theoretical models, we here tested the hypothesis that contextual (visual and verbal) information provided during odor exposure would enhance the benefit of olfactory training in dysosmic patients. To this end, we set up a study composed of four phases.

METHODS

I. Phase 1: “Perceptual characterization of odorants”.

We first selected seven perceptually different odorants from a previous study from our lab and the study of Hummel et al. [2]: terpinen-4-ol (“damp”), cis-3-hexenol (“grass”), d-limonene (“orange”), 2-phenylethanol (“rose”), citronellal (“citronella”), eugenol (“cloves”),

cineole (“eucalyptus”). Second, we asked a total of fifty-four individuals without olfactory impairments (mean age \pm SEM: 21.96 ± 0.26 yrs; 39 women and 15 men) to evaluate these odorants perceptually along the attributes “intense”, “familiar”, “pleasant”, “edible” and “irritating” (using a scale from 1 “not at all” to 9 “very”), and to perform an odor similarity task (not analyzed here). The odorants were presented in 15 mL flasks (opening diameter 1.7 cm; height 5.8 cm; filled with 5 ml of liquid; odorants diluted in odorless mineral oil; absorbed on a scentless polypropylene fabric to optimize diffusion (3 x 7 cm; 3M, Valley, NE, USA)).

II. Phase 2: “Validation of the contextual items”. Here, we first created seven different contexts congruent with each odor (containing both the visual image and the name of each odor source) and pasted them on the dedicated odorant flask. Second, we asked twelve individuals without olfactory deficits (mean age \pm SEM: 22.58 ± 0.47 yrs; 8 women and 4 men) to rate the intensity, pleasantness and familiarity of the 7 odors presented either with contextual cues or without (ending in a total of 14 stimulations presented in random order).

III. Phase 3: “Building the olfactory training protocol and apparatus”.

The training protocol included two tasks: odor detection and odor perceptual evaluations (intensity, familiarity, pleasantness). To this end, 7 triplets of flasks were prepared (**Fig. 1c**). Each triplet consisted in one flask containing the odor and two odorless flasks (containing only mineral oil). The 3 flasks were visually identical (except that the odorous flask was identified with a red label at the bottom of the flask – not visible at first sight to the participant). The training program was set up for 12 weeks and was designed in such a way that the participant would have to train with a single triplet per day (*pseudorandom order of triplets, so that at least 4 days separate the repetitions of a given triplet*). In practice, every day, the participant was asked to: (i) take a triplet, (ii) sniff each flask for 10 seconds and detect which flask (among the 3) contains the odor, (iii) after a 2-minute break, verify whether this was the correct response (by looking at the bottom of the flask), (iv) perceptually evaluate the odor flask using the same scales as in Phases 1 and 2 (if no odor was detected, participants were to write “0” – i.e. off scale – for all ratings). Finally, two training sets were developed: one with contextual cues, and one without. For the contextually cued set, participants were to look at the visual aspect of the flask before sniffing. A tracking sheet and a calendar was provided to each participant in order to follow his/her

personal training. A training was considered as completed if participants followed the protocol every day during 3 months.

IV. Phase 4: “Testing the olfactory training apparatus”.

Twenty-two dysosmics patients screened by ENT practitioners (mean age \pm SEM: 53.50 \pm 3.98 yrs; 16 women and 6 men, from the vicinity of Lyon, France) were tested. Patients received a phone call by an experimenter every 4 weeks to maintain compliance with the training procedure. Fourteen patients completed the whole training protocol (mean age \pm SEM: 57.43 \pm 4.12 yrs; 11 women and 3 men; 8 with context and 6 without), and 8 patients did not (for various reasons such as medication possibly interfering with olfaction, or motivational issues). All patients were tested for their olfactory abilities and quality of life before and after the training protocol (using the odor identification part of the Sniffin’ Sticks test [2]; and the same odor similarity task as the one used in Phase 1, not analyzed here). Quality of life was assessed using the following 15 questions for which participants had to give their degree of agreement (totally agree, agree, disagree to totally disagree): (1) “I enjoy eating” (2) “I never let my meals burn in the oven or on the stove” (3) “I often wear perfume” (4) “I add sugar to my meals to make them match up to my taste” (5) “I prefer eating alone” (6) “I often have domestic accidents” (7) “I add salt to my meals to make them match up to my taste” (8) “My body odor does not bother me” (9) “I always detect the odor of smoke and gas” (10) “I add spicy condiments to my meals to make them match up to my taste” (11) “I enjoy smelling flowers’ perfume” (12) “I never accidentally eat rotten food” (13) “I add fatty condiments to my meals to make them match up to my taste” (14) “I sometimes take several showers in a day” (15) “I sometimes burn my clothes while I am ironing them.”

RESULTS AND DISCUSSION

All analyses were performed with RStudio 1.1.383 and FactoMineR package 1.40 on R 3.4.2, with a 95 % level of confidence ($\alpha < .05$; one-sided paired t-test). In Phase 1, a principal component analysis showed that odors were well discriminated and differed along several perceptual dimensions (Fig. 1a). Results from Phase 2 showed that context enhanced intensity ($p=0.045$), pleasantness ($p=0.037$) and familiarity ($p=0.008$) of odors (Fig. 1b). Finally, in Phase 4 training improved odor identification ($p=0.001$), but contextual ($p=0.004$) seemed to be more efficient than non-contextual training ($p=0.055$) (Fig. 1d). Finally, quality of life was also overall improved ($p=0.017$) (non-contextual training: $p=0.054$; contextual training: 0.077) (Fig. 1e).

In sum, these findings confirmed that olfaction can be improved through training and showed for the first time that visual and verbal congruent cues can facilitate such

chemosensory improvement. Quality of life (as assessed on daily tasks, behaviors and emotions) was also improved, but the contribution of contextual information is less clear. On a practical level, 64% of the participants (14 out of 22) completed the 12-week training; further work is needed to enhance patients’ motivation and perseverance. In conclusion, this proof of concept study provides both a fundamental insight (e.g. contextual information during sensory remediation is essential during training) and a practical tool to maintain sensory functions and autonomy in specific populations (such as patients with dysosmia, Alzheimer or Parkinson).

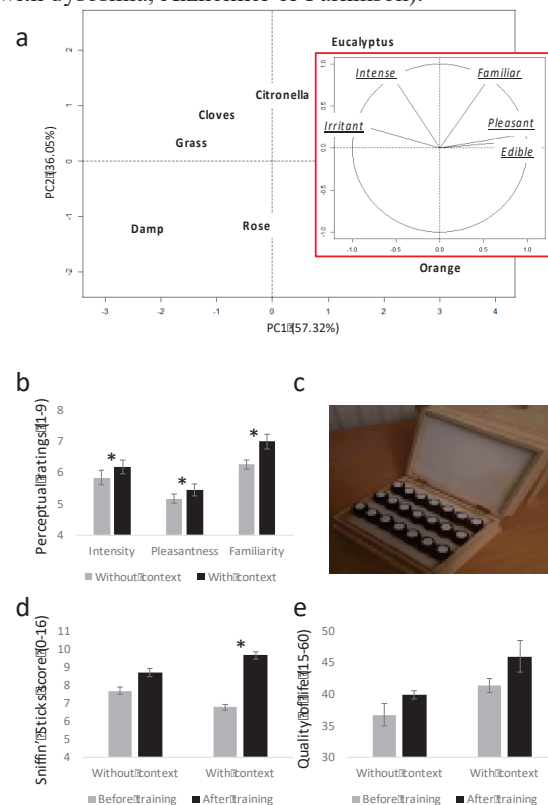


Fig. 1. Effect of training on olfaction and quality of life

ACKNOWLEDGEMENTS

This project was granted by the Defi AUTON CNRS call and the Region Rhone-Alpes ARC2 call.

REFERENCES

- [1] C. Manesse, C. Ferdenzi, M. Sabri, M. Bessy, C. Rouby, F. Faure, D. Bellil, S. Jomain, B.N. Landis, M. Hugentobler, M. Cuevas, T. Hummel, M. Bensafi. “Dysosmia-associated changes in eating behavior”. *Chemosensory Perception*, vol. 10, no. 4, pp. 104-113, 2017.
- [2] T. Hummel, K. Rissom, J. Reden, A. Hähner, M. Weidenbecher and K.B. Hüttenbrink. “Effects of olfactory training in patients with olfactory loss”. *The Laryngoscope*, vol. 119, no. 3, pp. 496-499, 2009.
- [3] R. Versace, G.T. Vallet, B. Riou, M. Lesourd, E. Labeye and L. Brunel. “Act-In: An integrated view of memory mechanisms”. *Journal of Cognitive Psychology*, vol. 26, no. 3, pp. 280-306, 2014.

5. DISCUSSION

La dysosmie est sans doute l'un des déficits sensoriels les moins étudiés et les moins connus. Cela provient en partie du fait que l'ampleur et la gravité de ce type de déficit sont encore largement minimisées. Ainsi, d'après le barème européen, le pourcentage d'atteinte à l'intégrité physique et psychique (AIPP¹) pour l'anosmie est de 8 %, et de 3 % pour l'hyposmie, bien loin des pourcentages donnés pour la perte de la vision (85 %) ou de l'audition (65 %). Or, pour être reconnu comme un handicap grave qui entraîne une gêne notable dans la vie sociale de la personne, ce taux doit être d'au moins 50 %.

Malheureusement, ces taux ne sont pas toujours représentatifs des souffrances réelles ressenties par les patients atteints de dysosmie, ni des conséquences parfois sévères sur leur qualité de vie. De plus, de nombreuses études ont déjà établi qu'à l'échelle de la population, la proportion de personnes atteintes de déficit olfactif était probablement loin d'être négligeable. Enfin, le manque d'informations sur ce type de déficit et ses mécanismes ont pour conséquences qu'il n'existe actuellement que de très peu de solutions de remédiation véritablement efficaces. Ainsi, les patients et les médecins se retrouvent souvent démunis face à cette pathologie.

Dans ce travail de thèse, nous avons pour objectifs d'apporter de nouveaux éléments de connaissance scientifique sur ce type de déficit et certaines de ses conséquences sur la qualité de vie. Le but à long terme de la thèse étant de comprendre comment les représentations olfactives sont modifiées et « améliorées » durant un entraînement chez le patient dysosmique.

Une prévalence de la dysosmie loin d'être négligeable

Notre première étude apporte une meilleure compréhension de la prévalence des déficits olfactifs en France. Le chiffre de 11 % est robuste et a été obtenu chez un échantillon de 3685 personnes selon un modèle prédictif construit sur des performances de patients dysosmiques. Par ailleurs, un élément méthodologique important concerne la technique de micro-

¹ Préjudice lié à la réduction du potentiel physique, psychosensoriel et intellectuel. Ce taux est calculé par un médecin expert diplômé en réparation juridique du dommage corporel lors d'une expertise médicale.

encapsulation des odorants qui nous a permis de distribuer le test olfactif à des milliers de personnes dans un format de recherche participative rare et pourtant contemporain. Le recrutement des participants a été facilité et la représentativité de l'échantillon (notamment en matière d'âge et de genre) améliorée par rapport à des études à plus petite échelle. Ainsi, l'étude 1 a permis de préciser la prévalence des déficits olfactifs pour la première fois en France, de manière fiable, simple, rapide, répondant ainsi à notre premier objectif. Même s'il n'y a pas de distinction faite selon la gravité du déficit, la probabilité de dysosmie obtenue dans notre étude est d'autant plus forte que les scores d'identification et les jugements d'intensité sont faibles. Avec une probabilité supérieure à 0.95, les sujets peuvent non seulement être considérés comme dysosmiques, mais il est également très probable qu'ils soient anosmiques. Cela signifierait alors qu'il y a au moins 4 % de l'échantillon qui peut être considéré comme anosmique (1 personne sur 25). Ces chiffres, déjà impressionnants, sont légèrement en deçà de la fourchette des estimations du trouble olfactif effectuées dans d'autres études menées dans d'autres pays. En effet, une étude menée à Taiwan (Lin et al., 2009) sur 211 participants a mis en évidence une prévalence des déficits olfactifs de 12.3 % ; aux États-Unis (Liu et al., 2016), cette prévalence s'élève à 13,5 % sur un échantillon de 3519 personnes (mais âgées de plus de 40 ans). Plus proche de nous, en Suède (Brämerson et al., 2004), la prévalence a été établie à 19.1 %, avec 5.8 % de personnes anosmiques (sur 1387 participants) ; en Espagne elle est de 19,4 % (sur 9348 participants) et en Allemagne (Landis et al., 2004), la prévalence sur 1240 participants a été établie à 20 %. La proportion de participants présumés dysosmiques dans notre étude peut être considérée comme sous-estimée, étant donné que nous avons également identifié près de 12 % de l'échantillon de 3685 volontaires comme étant « à risque ». Si l'on prenait en compte ces personnes à risque, la proportion de personnes atteintes de déficits olfactifs s'étendrait de 11 % (dysosmiques) à 23 % (dysosmiques + à risque de dysosmie), des chiffres qui sont plus en accord avec les études citées ci-dessus. Ainsi, les troubles olfactifs touchent une partie importante de la population française. Il convient maintenant de tenter une description des facteurs de variation de cette prévalence.

Nos résultats indiquent qu'après 50 ans, la prévalence des déficits olfactifs est de 20 % et peut même atteindre 23 % chez les hommes. Ces effets du genre et de l'âge sur la prévalence des déficits olfactifs observés dans notre étude sont cohérents avec d'autres résultats observés dans la littérature (Murphy, 2002). Les mécanismes à l'origine de l'influence de ces deux facteurs sur la perception olfactive ont été discutés en introduction (paragraphe 1.4.2). Cependant, l'interaction de ces deux facteurs est à préciser. Les atrophies liées à l'âge dans les régions

olfactives sont plus importantes chez l'homme que chez la femme (Terribilli et al., 2011) ce qui pourrait expliquer nos résultats. Ces différences sont cependant à considérer avec précaution puisque certaines étiologies de la dysosmie sont sensibles au genre. En effet, alors que les femmes semblent plus susceptibles de développer une dysosmie à la suite d'une infection virale (Liu et al., 2016), les hommes sont plus susceptibles de développer une dysosmie à la suite d'un traumatisme crânien (Deems et al., 1991) ou d'être atteints de syndromes impliquant une anosmie congénitale (comme le syndrome de Kallman).

De la perte olfactive au plaisir et à la néophobie alimentaires.

Étant donné les problématiques actuelles de vieillissement de la population dans nos sociétés modernes, l'augmentation de la prévalence des déficits olfactifs avec l'âge est préoccupante. La dysosmie affecte la qualité de vie, en particulier dans la sphère alimentaire² (Blomqvist et al., 2004; Devere, 2012; Keller and Malaspina, 2013). Dans l'étude 2, nous avons mis en évidence que le déficit olfactif est associé à une baisse du plaisir alimentaire, ce qui va dans le sens de résultats issus d'études antérieures (Nordin et al., 2011 ; Merkonidis et al., 2015). Par exemple, dans l'étude de Merkonidis et al. (2015), la baisse du plaisir de manger est décrite comme la première variable affectée par le déficit olfactif (*correspondant à 25 % des réponses libres à la question : « en quoi votre perte de l'odorat vous gêne le plus ? »*). De plus, l'étude 2 montre aussi que la dysosmie était associée à une baisse de la volonté de tester de nouveaux plats, un résultat en accord avec les observations de Demattè et al. (2014) qui montre que les comportements néophobes alimentaires³ sont associés à une baisse des jugements d'intensité des odeurs et de leur caractère agréable. Les mêmes auteurs ont également montré que chez les personnes néophobes, les capacités d'identification des odeurs étaient plus faibles (Demattè et al., 2013). Cela va dans le sens d'une relation linéaire positive entre néophobie alimentaire

² À titre indicatif, on associe souvent maladroitement modification du comportement alimentaire avec perte gustative sans considérer l'odorat. En réalité, une grande majorité des troubles du « goût » (qui implique souvent une alimentation altérée) sont en fait liés à une dysosmie : l'odorat joue un rôle primordial dans la reconnaissance et l'appréciation des aliments et des breuvages (Yeomans, 2006), et en particulier dans la construction de la saveur. Quand il est modifié, notre rapport aux aliments l'est aussi. Ainsi, la perte de l'odorat est associée à une baisse de la motivation à manger (Berridge, 2009) et de la prise de nourriture (Soria-Gomez et al., 2014). Les préférences alimentaires (Prescott, 2015) ou encore dans les comportements sociaux liés au repas (Aschenbrenner et al., 2008) sont également affectées dans la dysosmie.

³ La néophobie, lorsqu'elle est alimentaire, est un refus de manger, dus à la peur, certains aliments ou types d'aliments.

d'une part et baisse des performances olfactives d'autre part. Pris dans leur ensemble, ces résultats confirment l'influence de l'odorat sur les préférences et comportements alimentaires.

Une question importante concerne les facteurs qui peuvent expliquer le lien entre cette forme de néophobie alimentaire observée dans l'étude 2 et l'olfaction. Des éléments de réponse à cette question ont été fournis par Raudenbush et al. (1998) qui montre que les personnes les plus néophobes du point de vue alimentaire ont également un comportement olfacto-moteur altéré (diminution significative du volume d'inspiration nasale lors de l'exploration d'odeurs alimentaires). Le comportement de flairage étant essentiel pour la construction du percept olfactif (Mainland and Sobel, 2006) il n'est pas impossible de postuler une hypothétique relation causale entre diminution de l'amplitude du sniff et construction de la flaveur (Prescott, 2015), et donc de la motivation à manger (Prescott et al., 2010). Cette hypothèse reste à tester chez les patients dysosmiques qui pourraient avoir un comportement olfacto-moteur différent des personnes normosmiques. La question de savoir comment cette activité olfactomotrice altérée modifie le rapport de la personne dysosmique à l'aliment en matière de préférence et de familiarité reste également à évaluer.

Enfin, l'étude 2 apporte également des résultats originaux en matière de mécanismes de compensation utilisés par les patients dysosmiques pour « réhabiliter » le « goût » des aliments : les patients testés déclarent ajouter plus de condiments gras, salés, sucrés. Il est nécessaire de porter une grande attention à ce résultat, car compenser une perte olfactive avec ce type de condiments n'est pas sans effet sur la diversité des plats consommés, ainsi que sur la balance nutritionnelle, qui devient de plus en plus déséquilibrée avec l'âge (Ferris and Duffy, 1989; Griep et al., 1995; Henkin, 2014). Ainsi, les effets des déficits olfactifs sur la santé alimentaire ne sont pas anodins. Cela signifie qu'il est essentiel pour les personnes atteintes de dysosmie de pouvoir avoir accès à de nouvelles solutions de traitement ou du moins de diminution des effets sur le comportement alimentaire. Ces solutions devront être efficaces, adaptées, mais aussi les moins contraignantes possible, étant donné les difficultés de certaines populations, en particulier les personnes âgées, à suivre un traitement (Notenboom et al., 2014). Dans la suite du travail de thèse, nous nous sommes ainsi particulièrement intéressés à la procédure d'entraînement olfactif développée par le groupe du Pr Thomas Hummel de l'Université de Dresde en Allemagne en tant que solution de remédiation (car elle se caractérise par sa facilité de passation ainsi que sa capacité à agir sur une multitude d'étiologies de la dysosmie) (cf. paragraphe 1.6.5.3). Par ailleurs, nous avons adossé à ce protocole clinique un modèle théorique des représentations mentales olfactives. Ce modèle cognitif nous a permis de poser un certain

nombre d'hypothèses basées sur le principe d'une « réactivation » des représentations mentales olfactives (via le système visuel) durant le protocole clinique d'entraînement olfactif. À ce stade du travail de thèse, nos travaux ont pris deux directions. Premièrement, nous avons évalué (à travers une étude neuroscientifique, étude 3) si l'entraînement olfactif induisait une plasticité neurale dans les aires olfactives et les structures associées. Deuxièmement, et en parallèle, nous avons testé (à travers une étude psychophysique, étude 4) si des indices contextuels présents durant l'encodage olfactif pouvaient avoir une influence sur la perception de l'odeur. Enfin, dans un troisième temps, nous avons fait converger ces deux cheminements scientifiques pour développer une preuve de concept (étude 5) qui fait la synthèse des avancées méthodologiques et conceptuelles obtenues dans les études 3 et 4.

L'entraînement olfactif améliore les performances et induit de la plasticité neurale

L'étude 3 montre que l'entraînement olfactif améliore globalement les performances olfactives des patients testés. De plus, sur 30 sujets hyposmiques, seize (soit 53 %) ont montré une augmentation clinique⁴ de leur score de capacités olfactives, suite à un entraînement olfactif de 3 mois. Cette amélioration est plus rapide que la plupart des remédiations spontanées observées pour ce type de pathologie (Lee et al., 2014 ; Kim et al., 2017). Pour étudier les modifications anatomiques associées à ces changements de perception olfactive, l'approche VBM nous a permis d'observer des augmentations du volume de matière grise (VMG) après vs. avant entraînement. En particulier, nous avons constaté une augmentation significative au niveau du **cervelet** (vermis), une structure impliquée dans les mouvements moteurs (en particulier du flairage) (Sobel et al., 1998). Nous avons également montré une augmentation significative du VMG après entraînement au niveau de l'**hippocampe et du cortex parahippocampique**, deux structures qui forment un complexe connu pour être impliqué dans les processus d'encodage, de consolidation et d'évocation de la mémoire déclarative. On sait que la matière grise au niveau de l'hippocampe augmente lors de la pratique régulière d'un exercice physique, avec des effets sur la mémoire spatiale (Erickson et al., 2011). Cette structure a un rôle dans les associations entre informations spatiales et olfactives (Goodrich-Hunsaker et al., 2009). Il n'est ainsi pas impossible que la sollicitation physique (flairage deux fois par jour) et que l'association odeurs, contexte visuel, label verbal soient à l'origine d'une telle modification au niveau du cervelet et du réseau hippocampe/parahippocampe. D'autres augmentations de VMG ont été observées respectivement dans le **thalamus** et le **cortex orbito-frontal** (OFC). Le thalamus (via l'OFC)

⁴ Un score globale de capacité olfactive augmenté de plus de 5.5 points, correspondant à un changement significatif, pour les médecins ORL, des performances olfactives et généralement perceptible par le patient.

est impliqué dans la perception, la discrimination et l'apprentissage olfactif (Courtiol and Wilson, 2015). L'OFC est aussi une structure clé en olfaction : son rôle dans l'identification (Rolls, 2004), l'attention aux odeurs (Caminiti et al., 2013 ; Li et al., 2010), le codage de l'hédonicité (Anderson et al., 2003), et les associations stimulus-récompense (Rolls, 2000 ; O'Doherty et al., 2001) a été avéré. Cela se traduit d'ailleurs par une corrélation positive entre les performances olfactives et l'épaisseur de matière grise dans cette région (Frasnelli et al., 2010).

Dans notre étude, on ne sait pas à quel point le seul entraînement olfactif a pu contribuer à ces changements anatomiques. Néanmoins, on peut soulever l'hypothèse que l'exposition répétée aux odeurs — dont les labels étaient présentés en même temps — a pu solliciter de manière intense ce réseau de structures associatives et induire une plasticité neurale dans ces aires. La plasticité qui se traduit par une augmentation du VMG peut être sous-tendue par différents mécanismes : ces derniers incluent la multiplication du nombre de dendrites, une plus grande myélinisation, un épaissement du bouton synaptique, ou encore une élimination et une sélection de synapses (Zatorre et al., 2012).

Le contexte comme « exhausteur » d'odeurs

L'étude 4 montre que lorsqu'un contexte visuel **congruent** avec l'odeur (qui évoque le même champ sémantique) est présenté avant l'odeur, la perception de cette dernière est facilitée. Nos résultats montrent en effet que l'odeur plaisante (rose) est alors perçue comme plus plaisante, tandis qu'une odeur neutre, voire désagréable pour certains (humidité), est perçue comme plus intense. De plus, la présentation d'une image congruente avec l'odeur de rose (champ de fleur, par exemple) aura pour conséquence que cette odeur sera davantage identifiée comme florale.

En cohérence avec le modèle d'activation multitraces de la mémoire (paragraphe 1.5.3), ces résultats suggèrent que le contexte dans lequel est présenté l'odeur peut avoir un effet (facilitateur) sur la représentation de l'odeur. En particulier, la présence de ce contexte augmente la composante « intensité » du percept olfactif désagréable d'une part, et augmente la dimension émotionnelle (caractère plaisant) et améliore la composante sémantique des odeurs agréables, d'autre part. Il est à noter que cet effet facilitateur du contexte a également été mis en évidence lorsqu'image et odeur étaient présentées simultanément (Gottfried and Dolan, 2003 ; Sakai, 2005).

Dans le cas où le contexte est **incongru**, il semble, au regard de nos résultats, que cette facilitation n'ait pas lieu. Au contraire, la catégorisation (florale pour l'odeur de rose, humide pour l'odeur d'humidité) apparaît significativement moins correcte qu'en contexte congruent ou neutre. En complément de ces effets « perceptifs », nous avons également montré une modulation par le contexte (incongru) des comportements olfacto-moteurs : les participants montraient des inspirations nasales plus courtes en condition incongrue, reflétant peut-être une interférence entre la représentation olfactive attendue (induite par le contexte) et odeur réellement perçue.

Ainsi, le message à retenir à l'issue de cette étude est que la perception olfactive peut être modulée via l'activation de composants contextuels non olfactifs (visuels dans notre cas). Sur la base des éléments théoriques et expérimentaux collectés dans les études 3 et 4, nous avons ainsi mis en place une phase expérimentale pilote (étude 5) qui avait pour ambition de tester une nouvelle preuve de concept scientifique dans laquelle était posée l'hypothèse d'une modulation — par le contexte — de l'entraînement olfactif chez le patient dysosmique.

L'entraînement olfactif contextualisé : une nouvelle preuve de concept

Dans l'étude 5, nous montrons qu'il est possible, en appliquant le concept de « réactivation » des représentations mentales olfactives développé dans l'étude 4, d'améliorer l'efficacité d'un entraînement olfactif (cf. étude 3) pour la remédiation des performances olfactives. Nos données suggèrent qu'une procédure d'entraînement, menée sur 3 mois avec des flacons sans aucune indication concernant l'odorant qu'ils contenaient, n'améliorait pas significativement les scores d'identification olfactive des patients dysosmiques. En revanche, on a constaté une amélioration significative de ces scores lorsque l'entraînement était effectué avec des flacons sur lesquels étaient affichées une identification et une image congruente avec l'odorant présent dans le flacon. Une amélioration de l'efficacité d'un entraînement olfactif est donc possible lorsque les stimuli visuels et les odorants sont présentés simultanément. Cela valide donc notre hypothèse selon laquelle on pourrait optimiser l'efficacité de l'entraînement olfactif via une facilitation, pendant l'encodage, de l'activation de la trace mnésique par des composants non olfactifs.

On constate également dans l'étude 5 une tendance (non significative) à l'amélioration du score de qualité de vie après entraînement, quel que soit le type d'entraînement suivi (contextualisé

ou non). À notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à l'amélioration de la qualité de vie de patients dysosmiques après un entraînement olfactif. Au regard de ces résultats, il serait pertinent de poursuivre les investigations sur les conséquences de la remédiation sur les différents aspects de la qualité de vie. Parmi eux, il serait notamment judicieux de s'intéresser tout particulièrement aux comportements alimentaires anormaux tels que les comportements néophobes, puisqu'on les soupçonne d'être très liés aux perceptions olfactives.

Dans la suite de cette discussion, nous présentons, à la lumière de nos résultats, nos considérations et recommandations concernant la prévalence du déficit olfactif, ses effets sur la santé alimentaire, et l'avenir du diagnostic olfactif. Nous présentons également des perspectives de recherche concernant la dysosmie, en particulier durant le vieillissement : de notre point de vue, de plus amples investigations mériteraient d'être menées en particulier sur l'amélioration de la procédure d'entraînement olfactif, le suivi de la dysosmie et les thérapies du futur.

La dysosmie et ses effets sur la santé alimentaire doivent être mieux reconnus par les institutions.

Devant l'ampleur de la prévalence des déficits olfactifs en France notamment chez les personnes âgées (1 personne sur 5 est touchée après 50 ans), et devant le constat d'une société vieillissante, la dénomination d'enjeu de santé publique peut être appliquée à la dysosmie. De plus, du fait de ses conséquences dommageables sur la santé alimentaire nous espérons avoir convaincu le lecteur qu'il est important d'identifier et de prendre en charge ce déficit. Nous avons constaté que les patients étaient souvent d'un certain âge et tentaient en effet de compenser la perte du goût des aliments par l'ajout d'épices ou de condiments. Afin d'éviter des conséquences néfastes de ce type de comportements sur le long terme, nous préconisons que les institutions spécialisées (hôpitaux, EHPAD, etc.) surveillent de près les comportements alimentaires des personnes dysosmiques, et les accompagnent dans leur alimentation. En particulier, une attention toute particulière doit être portée aux personnes déjà fragilisées dans leur alimentation ou dans leur balance nutritionnelle, telles que les personnes âgées. D'autres solutions de compensation pourraient alors être explorées afin de contrebalancer la perte de flaveur des aliments, se basant sur des facteurs dont on sait qu'ils influencent la perception gustative comme la couleur des aliments (Clydesdale, 1993 ; Francis, 1995) ou encore leur texture (de Wijk et al., 2004). Nous espérons également que ce travail puisse participer à la reconnaissance du déficit olfactif par les institutions, afin qu'elles accordent aux patients

dysosmiques une attention particulière au moment du repas. Il est encourageant de constater que des recommandations dans ce sens sont formulées par l'Agence Nationale de L'Évaluation et de la Qualité des Établissements et Services Sociaux et Médico-Sociaux (A.N.E.S.M) à destination du personnel de santé dans les EHPAD⁵. Cela prouve que le déficit olfactif est de mieux en mieux pris en compte, même si beaucoup de progrès restent à faire dans ce sens. Nous recommandons également aux autorités de prendre davantage en considération la souffrance de certains patients (en particulier les patients anosmiques), lorsqu'il s'agit d'évaluer leur taux d'atteinte à l'intégrité physique et psychique (AIPP), car ce handicap provoque une gêne notable dans la vie quotidienne des personnes et le taux attribué à la perte de l'odorat est très certainement sous-évalué. Il y a en effet une vraie attente des patients pour une amélioration de la prise en charge de leur déficit, mais aussi pour une meilleure reconnaissance : ils ne demandent souvent qu'à être pris davantage au sérieux. Dans cette optique, nous espérons que grâce à ce travail de thèse et aux travaux d'autres chercheurs, les médecins ORL puissent être mieux informés sur ce déficit et ainsi mieux préparés pour aider et conseiller les patients, les aidants et les familles.

Le diagnostic olfactif doit évoluer

Dans ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés aux déficits olfactifs de nature quantitative (car ce sont les plus nombreux). La plupart des études ne diagnostiquent d'ailleurs le déficit qu'à l'aide d'une classification quantitative des performances olfactives, par exemple selon le nombre d'odorants correctement identifiés (perte partielle — hyposmie — à totale - anosmie). Mais au-delà de cette dichotomie quantitative/qualitative, c'est la nature protéiforme de la dysosmie qui mérite d'être mieux caractérisée. En effet, selon que le déficit est congénital, acquis brusquement ou non, la durée du déficit, les facteurs de variabilité interindividuelle (âge, sexe, importance de l'odorat dans la vie professionnelle ou personnelle, culture, etc.), les symptômes de la dysosmie ne s'exprimeront pas de la même manière (Mattos et al., 2017), et n'auront pas les mêmes conséquences sur la qualité de vie. Pour ces différents profils de dysosmies, les solutions de remédiation qui seront les mieux adaptées ne seront pas les mêmes. À l'avenir, nous préconisons donc de mettre les caractéristiques de l'individu, sa perception et son expérience personnelle au centre du diagnostic du déficit olfactif. Cela peut passer par l'utilisation de questionnaires qui s'intéressent non seulement aux performances olfactives,

⁵ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/deficience_olfactive_ephad.pdf

mais aussi et surtout au ressenti personnel du déficit et de ses conséquences sur les divers aspects du quotidien (méthodologie inspirée des travaux de (Croy et al., 2010).

Des investigations plus poussées sur la procédure d'entraînement olfactif sont nécessaires.

Plusieurs études, détaillées dans le paragraphe 1.6.5.3, se sont intéressées aux différentes variations dans le protocole d'entraînement olfactif (durée d'entraînement, nature des stimuli, etc.). Nos résultats ont permis de mettre en évidence que l'efficacité de ce type de protocole pouvait être améliorée via l'incorporation de stimuli non olfactifs (visuels). Si l'on considère l'activation de la trace mnésique par des composants non olfactifs pendant l'encodage, il est alors raisonnable de penser que cette activation puisse être possible au travers de stimuli de nature différente, dès lors qu'ils peuvent être perçus ou imaginés par le sujet. On pensera notamment à l'utilisation de stimuli trigéminaux, dont la perception peut être conservée chez les dysosmiques (Gudziol et al., 2001) (Frasnelli et al., 2007). On pensera également à l'entraînement basé sur la répétition d'une tâche d'imagerie mentale : cette technique a vraisemblablement des effets positifs sur les capacités de détection et d'identification, du moins chez des sujets normosmiques (Tempere et al., 2014). On pourrait également imaginer des solutions composites (association de stimuli trigéminaux, visuels, sémantiques) permettant la facilitation de l'activation des traces mnésiques. Des investigations futures comparant l'efficacité entre ces différents types d'entraînement (olfactif, trigéminal, sémantique, composite, etc.) ainsi que leur spécificité d'action selon les étiologies et les individus seraient extrêmement utiles. Cela permettrait d'appliquer au cas par cas la forme spécifique d'entraînement la mieux adaptée. Par exemple, un entraînement à base d'imagerie mentale pourrait ainsi être plus indiqué pour des personnes pour qui l'olfaction a une importance particulière dans leur vie professionnelle ou personnelle (Arshamian et al., 2011).

Enfin, nous pensons qu'il est également possible d'améliorer la force évocatrice des stimuli visuels. En effet, si l'on se réfère au modèle d'activation multi-traces de la mémoire, plus les composants de la trace mnésique de l'odeur sont activés, plus l'activation de la trace est efficace. Si l'on a vu que le degré de congruence influençait cette activation, nous savons qu'il existe d'autres moyens d'augmenter la pertinence de ces stimuli visuels. En particulier, la sensation de présence⁶ (Lombard and Ditton, 1997) est connue pour ses effets sur l'évocation

⁶ La sensation de présence désigne l'illusion qu'une expérience ou une interaction simulée par le biais d'une technologie (téléphone, télévision, radio, réalité virtuelle) ne soit en fait pas simulée.

des souvenirs (Mania and Chalmers, 2001). Lorsque des stimuli visuels sont présentés sur des supports en 2D, on suppose qu'une partie de l'information spatiale, essentielle dans la sensation de présence, est alors perdue. C'est là que les outils d'immersion en réalité virtuelle peuvent avoir un intérêt. En effet, en immersion dans un environnement virtuel, les sensations de présence sont augmentées (Tijou, 2007), et les images sont plus chargées émotionnellement (Gorini et al., 2010). De plus, ce type d'outils a déjà montré son efficacité dans d'autres formes d'apprentissages (Mercier and Sirigu, 2009). Il serait donc intéressant de tester si au travers de la présentation de stimuli en réalité virtuelle, l'activation de la trace mnésique de l'odeur est améliorée, comparé à la présentation de stimuli visuels en deux dimensions. Si l'effet facilitateur de la perception est augmenté, alors des procédures d'entraînement très originales utilisant ce type de méthodologie pourraient être envisagées dans le futur.

L'entraînement olfactif doit être institutionnalisé, en association avec le développement de nouvelles méthodes de suivi et d'outils de remédiation.

La méthodologie d'entraînement (en particulier olfactif) pour la remédiation des déficits olfactifs est, à notre sens, pleine de promesses. Nul doute que les investigations futures mettront en évidence de nouvelles manières d'améliorer encore son efficacité. Ce type de méthodologie pourrait ainsi devenir un standard parmi les des solutions thérapeutiques à disposition pour le traitement de dysosmies d'origine non conductrices. En association avec un diagnostic plus fin, il sera sans doute possible d'adapter l'entraînement afin d'optimiser les chances de guérison.

Enfin, parmi les perspectives qu'ouvre ce travail de thèse, il existe un aspect de la dysosmie qui n'a jamais vraiment été étudié et qui mériterait de plus amples investigations (notamment dans le cadre d'un entraînement olfactif) : il s'agit de la dynamique de la dysosmie. Nous parlons ici de l'évolution des capacités olfactives et des perceptions associées au fil du temps, en fonction de l'avancement de l'entraînement. Identifier d'éventuels points de rupture dans les changements de la condition olfactive au cours de l'entraînement pourrait permettre d'apporter de nouvelles informations sur les mécanismes de remédiation, afin par exemple d'optimiser la durée de traitement. Pour cela, nous préconisons d'utiliser des outils qui permettent d'évaluer de façon fine l'état olfactif d'un patient d'un point de vue anatomique, fonctionnel et perceptif. (1) D'un point de vue **anatomique**, l'évaluation de la connectivité anatomique en relation avec les performances olfactives (Assemblal, 2010 ; Rolheiser et al., 2011) à l'aide de l'imagerie de diffusion (DTI) nous semble prometteuse. En particulier, il serait à notre sens pertinent d'étudier

d'éventuelles variations avec l'entraînement dans la densité de fibres de matière blanche reliant des structures évoquées précédemment (entre le cortex orbitofrontal et le thalamus, entre le système olfactif et le système trigéminal, entre autres). (2) D'un point de vue **fonctionnel**, les nouvelles technologies portatives de mesure des potentiels évoqués (EEG) et la miniaturisation des capteurs physiologiques nous laisse à penser qu'il sera de plus en plus facile d'imaginer des protocoles de mesure de l'activité cérébrale et du système nerveux autonome (Rosenberg et al., 2016) en réaction aux odorants, dans des conditions de plus en plus écologiques. (3) Enfin, d'un point de vue **perceptif**, la microencapsulation des odorants utilisée dans l'étude 1, ainsi que le développement des outils de test numériques (smartphones, en particulier) nous laisse imaginer qu'il sera également de plus en plus facile de recevoir quotidiennement des informations perceptives de la part des patients.

On notera néanmoins que la question de la variabilité entre patients n'a pas été abordée dans le cadre de cette thèse. Pourtant, on peut prédire que les protocoles d'entraînement olfactif, quelle que soit leur forme, ne pourront être bénéfiques à tous les patients. Dans ce cas, on peut espérer que d'autres formes d'outils seront mises en place dans le futur. Ici, le développement de l'intelligence artificielle et de méthodes biotechnologiques de captation et de reconnaissance des odeurs (nez électroniques) nous laisse espérer la possible mise au point de **prothèses nasales** artificielles. Ces dernières permettraient aux patients de détecter et d'identifier à nouveau les odorants, et voire même de développer « l'olfaction augmentée ».

Conclusion

Dans cette thèse, nous avons constaté que la dysosmie est plus fréquente qu'on ne le pense, et est souvent associée à l'âge. Ce déficit sensoriel influence tous les composants liés à la représentation de l'odeur, y compris ceux qui ne sont pas totalement olfactifs (la flaveur par exemple). On observe ainsi des changements dans la perception, mais aussi dans le comportement alimentaire du patient dysosmique, impactant fortement sa qualité de vie. De plus, nous avons mis en évidence qu'un entraînement olfactif intégrant des associations visuelles contribue à modifier les représentations olfactives de manière significative. Il est également apparu que ces modifications perceptives s'accompagnaient de réorganisations anatomiques majeures. Nous sommes convaincus que cette forme d'entraînement « contextualisé » pourra réhabiliter la qualité de vie des personnes dysosmiques.

6. REFERENCES

- A Leopold, D., Schwob, J., L Youngentob, S., E Horning, D., N Wright, H., and M Mozell, M. (1992). Successful Treatment of Phantosmia With Preservation of Olfaction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* *117*, 1402–1406.
- Aiba, T., Inoue, Y., Matsumoto, K., Shakudo, M., Hashimoto, K., and Yamane, H. (2004). Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Congenital Anosmia. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* *124*, 50–54.
- Al Jobran, B.S., Alotaibi, A.E., and Asiri, A.Y. (2018). Nasal Polyps and Its Histo-Pathological Evaluation. *Egypt. J. Hosp. Med.* *70*, 2022–2024.
- Amoore, J.E., and Venstrom, D. (1966). Sensory Analysis of Odor Qualities in Terms of the Stereochemical Theory. *J. Food Sci.* *31*, 118–128.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D., and Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* *6*, 196.
- Arain, S.-H., Tahir, M., and Lone, K. (2008). Age and Gender-Related Differences in Mitral Cells of Olfactory Bulb. *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP* *18*, 669–673.
- de Araujo, I.E., Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., McGlone, F., and Phillips, N. (2003). Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci* *18*, 2059.
- de Araujo, I.E., Rolls, E.T., Velazco, M.I., Margot, C., and Cayeux, I. (2005). Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron* *46*, 671.
- Archunan, G. (2018). Odorant Binding Proteins: a key player in the sense of smell. *Bioinformation* *14*, 36–37.
- Arshamian, A., Willander, J., and Larsson, M. (2011). Olfactory awareness is positively associated to odour memory. *J. Cogn. Psychol.* *23*, 220–226.
- Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Ishimaru, T., Seo, H.-S., and Hummel, T. (2008). The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. *The Laryngoscope* *118*, 135–144.
- Assemblal, H.-E. (2010). Traitement et analyse d'images IRM de diffusion pour l'estimation de l'architecture locale des tissus. PhD Thesis. Université de Caen.
- Atkinson, R.C., and Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Hum. Mem.* *2*, 89–195.
- Baddeley, A.D., and Hitch, G. (1974). Working Memory. In *Psychology of Learning and Motivation*, G.H. Bower, ed. (Academic Press), pp. 47–89.
- Bahar-Fuchs, A., Chételat, G., Villemagne, V.L., Moss, S., Pike, K., Masters, C.L., Rowe, C., and Savage, G. (2010). Olfactory Deficits and Amyloid- β Burden in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Aging: A PiB PET Study. *J. Alzheimers Dis.* *22*, 1081–1087.

- van Beilen, M., Bult, H., Renken, R., Stieger, M., Thumfart, S., Cornelissen, F., and Kooijman, V. (2011). Effects of Visual Priming on Taste-Odor Interaction. *PLoS ONE* 6, e23857.
- Bende, M., and Nordin, S. (1997). Perceptual learning in olfaction: professional wine tasters versus controls. *Physiol. Behav.* 62, 1065–1070.
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., and Holley, A. (2002). Autonomic Nervous System Responses to Odours: the Role of Pleasantness and Arousal. *Chem. Senses* 27, 703–709.
- Bensafi, M., Sobel, N., and Khan, R.M. (2007). Hedonic-Specific Activity in Piriform Cortex During Odor Imagery Mimics That During Odor Perception. *J. Neurophysiol.* 98, 3254–3262.
- Bensafi, M., Croy, I., Phillips, N., Rouby, C., Sezille, C., Gerber, J., Small, D.M., and Hummel, T. (2014). The effect of verbal context on olfactory neural responses: Effect of Verbal Context. *Hum. Brain Mapp.* 35, 810–818.
- Berridge, K.C. (2009). ‘Liking’ and ‘wanting’ food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol. Behav.* 97, 537–550.
- Bianchi, A.-J., Guépet-Sordet, H., and Manckoundia, P. (2015). Modifications de l’olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. *Rev. Médecine Interne* 36, 31–37.
- Birte-Antina, W., Ilona, C., Antje, H., and Thomas, H. (2018). Olfactory training with older people: Olfactory training. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 33, 212–220.
- Blomqvist, E.H., Bramerson, A., Stjarne, P., and Nordin, S. (2004). Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 42, 189–194.
- Bohnen, N.I., Muller, M.L.T.M., Kotagal, V., Koeppe, R.A., Kilbourn, M.A., Albin, R.L., and Frey, K.A. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Brain* 133, 1747–1754.
- Bomback, A.S., and Raff, A.C. (2011). Olfactory function in dialysis patients: a potential key to understanding the uremic state. *Kidney Int.* 80, 803–805.
- Bonfils, P., Faulcon, P., Tavernier, L., Bonfils, N.A., and Malinvaud, D. (2008). Accidents domestiques chez 57 patients ayant une perte sévère de l’odorat. *Presse Médicale* 37, 742–745.
- Bonfils, P., Devars du Maine, M., Malinvaud, D., and Laccourreye, O. (2010). Imagerie des troubles de l’odorat. *Lett. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale* 5–10.
- Bornamanesh, A.R., Amrollah Ebrahimi, and Arab, M. (2013). Hypnotherapy as a treatment for Loss of Smell (Anosmia) and Taste (Ageusia) for a patient with Herpes Simplex Virus (HSV_1) Encephalitic: A Case Report. *Conf. Second Int. Congr. Clin. Hypn. Relat. Sci.*
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., and Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope* 114, 733–737.
- Brand, G., and Millot, J.-L. (2001). Sex differences in human olfaction: Between evidence and enigma. *Q. J. Exp. Psychol. B* 54, 259–270.

- Brand, G., and Schaal, B. (2017). L'olfaction dans les troubles dépressifs : intérêts et perspectives. *L'Encéphale* 43, 176–182.
- Bremke, M., Wiegand, S., M Sesterhenn, A., Eken, M., Bien, S., and Werner, J. (2009). Digital volume tomography in the diagnosis of nasal bone fractures. *Rhinology* 47, 126–131.
- Bremner, E.A., Mainland, J.D., Khan, R.M., and Sobel, N. (2003). The prevalence of androstenone anosmia. *Chem. Senses* 28, 423–432.
- Brennan, P.A., and Zufall, F. (2006). Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444, 308–315.
- Burón, E., and Bulbena, A. (2013). Olfaction in Affective and Anxiety Disorders: A Review of the Literature. *Psychopathology* 46, 63–74.
- Bushdid, C., Magnasco, M.O., Vosshall, L.B., and Keller, A. (2014). Humans Can Discriminate More than 1 Trillion Olfactory Stimuli. *Science* 343, 1370–1372.
- Cadiou, H., Aoude, I., Tazir, B., Molinas, A., Fenech, C., Meunier, N., and Grosmaître, X. (2014). Postnatal Odorant Exposure Induces Peripheral Olfactory Plasticity at the Cellular Level. *J. Neurosci.* 34, 4857–4870.
- Cain, W.S. (1979). To know with the nose: keys to odor identification. *Science* 203, 467–470.
- Cain, W.S., and Gent, J.F. (1991). Olfactory sensitivity: Reliability, generality, and association with aging. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 17, 382–391.
- Cain, W.S., and Johnson, F. (1978). Lability of odor pleasantness: influence of mere exposure. *Perception* 7, 459–465.
- Cain, W.S., Stevens, J.C., Nickou, C.M., Giles, A., Johnston, I., and Garcia-Medina, M.R. (1995). Life-span development of odor identification, learning, and olfactory sensitivity. *Perception* 24, 1457–1472.
- Cameron, J.D., Goldfield, G.S., and Doucet, É. (2012). Fasting for 24h improves nasal chemosensory performance and food palatability in a related manner. *Appetite* 58, 978–981.
- Caminiti, F., Ciurleo, R., Bramanti, P., and Marino, S. (2013). Persistent anosmia in a traumatic brain injury patient: role of orbitofrontal cortex. *Brain Inj.* 27, 1715–1718.
- Caminiti, F., Ciurleo, R., De Salvo, S., Bramanti, P., and Marino, S. (2014). Post-traumatic olfactory loss: psychophysical, electrophysiological and neuroradiological findings in three single case studies. *Brain Inj.* 28, 1776–1780.
- Cerf-Ducastel, B., and Murphy, C. (2003). fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res.* 986, 39–53.
- Cervin, A. (2001). The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 121, 83–92.
- Chastrette, M. (1997). Trends in structure-odor relationships. *SAR QSAR Environ. Res.* 6, 215–254.

- Chen, D., and Dalton, P. (2005). The Effect of Emotion and Personality on Olfactory Perception. *Chem. Senses* 30, 345–351.
- Chen, Y.-C., and Spence, C. (2011). Crossmodal semantic priming by naturalistic sounds and spoken words enhances visual sensitivity. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 37, 1554–1568.
- Chmelar, S., Temmel, A., and Kier, P. (2015). Olfactory disorders in oncology – an overview. *Ernahrungs Umsch.* 2–7.
- Chu, S., and Downes, J.J. (2002). Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem. Cognit.* 30, 511–518.
- Chung, J.H., Lee, Y.J., Kang, T.W., Kim, K.R., Jang, D.P., Kim, I.Y., and Cho, S.H. (2015). Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 124, 663–670.
- Clowney, E.J., LeGros, M.A., Mosley, C.P., Clowney, F.G., Markenskoff-Papadimitriou, E.C., Myllys, M., Barnea, G., Larabell, C.A., and Lomvardas, S. (2012). Nuclear Aggregation of Olfactory Receptor Genes Governs Their Monogenic Expression. *Cell* 151, 724–737.
- Clydesdale, F.M. (1993). Color as a factor in food choice. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 33, 83–101.
- Coffinet, L., Bodino, C., Brugel-Ribere, L., Marie, B., Grignon, Y., Coste, A., and Jankowski, R. (2004). Explorations physiques et fonctionnelles des fosses nasales. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.* 1, 2–21.
- Cohen, N.J., and Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210, 207–210.
- Collins, M.M., Pang, Y.-T., Loughran, S., and Wilson, J.A. (2002). Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 27, 314–317.
- Conway, M.A., and Pleydell-Pearce, C.W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol. Rev.* 107, 261–288.
- Corbin, A. (2016). *Le miasme et la jonquille: L'odorat et l'imaginaire social, XVIIe-XIXe siècles* (Flammarion).
- Cortese, B.M., Schumann, A.Y., Howell, A.N., McConnell, P.A., Yang, Q.X., and Uhde, T.W. (2017). Preliminary evidence for differential olfactory and trigeminal processing in combat veterans with and without PTSD. *NeuroImage Clin.* 17, 378–387.
- Courtiol, E., and Wilson, D.A. (2015). The olfactory thalamus: unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Front. Neural Circuits* 9.
- Croy, I., and Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *J. Neurol.* 264, 631–638.
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H.-S., Negoias, S., and Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: development of a questionnaire.
- Croy, I., Bojanowski, V., and Hummel, T. (2013). Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security – A reanalysis of previously published data. *Biol. Psychol.* 92, 292–294.

- Croy, I., Nordin, S., and Hummel, T. (2014a). Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem. Senses* 39, 185–194.
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., and Hummel, T. (2014b). Olfaction as a marker for depression in humans. *J. Affect. Disord.* 160, 80–86.
- Croy, I., Zehner, C., Larsson, M., Zucco, G.M., and Hummel, T. (2015). Test-Retest Reliability and Validity of the Sniffin' TOM Odor Memory Test. *Chem. Senses* 40, 173–179.
- Croy, I., Olgun, S., Mueller, L., Schmidt, A., Muench, M., Gisselmann, G., Hatt, H., and Hummel, T. (2016). Spezifische Anosmie als Prinzip olfaktorischer Wahrnehmung. *HNO* 64, 292–295.
- Cruikshank, S.J., and Weinberger, N.M. (1996). Evidence for the Hebbian hypothesis in experiencedependent physiological plasticity of neocortex: a critical review. *Brain Res Brain Res Rev* 22, 191.
- Dai, Q., Pang, Z., and Yu, H. (2016). Recovery of Olfactory Function in Postviral Olfactory Dysfunction Patients after Acupuncture Treatment. *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM* 2016.
- Dalton, P., Doolittle, N., and Breslin, P.A.S. (2002). Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat. Neurosci.* 5, 199–200.
- Dalziel, K., Stein, K., Round, A., Garside, R., and Royle, P. (2003). Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 7, iii, 1–159.
- Damm, M., Eckel, H.E., Jungehülsing, M., and Hummel, T. (2003). Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 112, 91–97.
- Damm, M., Pikart, L.K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., et al. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 124, 826–831.
- Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V.J., and Snow, J.B. (1991). Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 117, 519–528.
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., and Royet, J.-P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage* 68, 55–62.
- Demattè, M.L., Endrizzi, I., Biasioli, F., Corollaro, M.L., Pojer, N., Zampini, M., Aprea, E., and Gasperi, F. (2013). Food neophobia and its relation with olfactory ability in common odour identification. *Appetite* 68, 112–117.
- Demattè, M.L., Endrizzi, I., and Gasperi, F. (2014). Food neophobia and its relation with olfaction. *Front. Psychol.* 5.
- Devanand, D.P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Masurkar, A., Stern, Y., Mayeux, R., and Doty, R.L. (2015). Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann. Neurol.* 78, 401–411.

- Devere, R. (2012). Smell and taste in clinical neurology: Five new things. *Neurol. Clin. Pract.* 2, 208–214.
- DeVere, R. (2017). Disorders of Taste and Smell: Contin. Lifelong Learn. *Neurol.* 23, 421–446.
- Diamond, J., Dalton, P., Doolittle, N., and Breslin, P.A.S. (2005). Gender-specific Olfactory Sensitization: Hormonal and Cognitive Influences. *Chem. Senses* 30, i224–i225.
- Distel, H., and Hudson, R. (2001). Judgement of Odor Intensity is Influenced by Subjects' Knowledge of the Odor Source. *Chem. Senses* 26, 247–251.
- Distel, H., Ayabe-Kanamura, S., Martínez-Gómez, M., Schicker, I., Kobayakawa, T., Saito, S., and Hudson, R. (1999). Perception of Everyday Odors—Correlation between Intensity, Familiarity and Strength of Hedonic Judgement. *Chem. Senses* 24, 191–199.
- Dolan, R.J., and Vuilleumier, P. (2003). Amygdala automaticity in emotional processing. *Ann N Acad Sci* 985, 348.
- Doty, R.L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol. Dis.* 46, 527–552.
- Doty, R.L. (2015). Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World J. Otorhinolaryngol.-Head Neck Surg.* 1, 28–33.
- Doty, R.L., and Cameron, E.L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol. Behav.* 97, 213–228.
- Doty, R.L., and Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Front. Psychol.* 5.
- Doty, R., Shaman, P., Applebaum, S., Giberson, R., Siksorski, L., and Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science* 226, 1441–1443.
- Doty, R.L., Reyes, P.F., and Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 18, 597–600.
- Doty, R.L., Perl, D.P., Steele, J.C., Chen, K.M., Pierce, J.D., Reyes, P., and Kurland, L.T. (1991). Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: Equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 41, 77–80.
- Doty, R.L., McKeown, D.A., Lee, W.W., and Shaman, P. (1995). A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem. Senses* 20, 645–656.
- Doty, R.L., Li, C., Mannon, L.J., and Yousem, D.M. (1999). Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 53, 880–880.
- Duda, J.E. (2010). Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease. *J. Neurol. Sci.* 289, 49–54.
- Duda, J.E., Shah, U., Arnold, S.E., Lee, V.M., and Trojanowski, J.Q. (1999). The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Exp. Neurol.* 160, 515–522.

- Duncan, R.B., and Briggs, M. (1962). Treatment of Uncomplicated Anosmia by Vitamin A. *Arch. Otolaryngol.* 75, 116–124.
- Edelstein, D.R. (1996). Aging of the Normal Nose in Adults. *The Laryngoscope* 106, 1–25.
- Edwards, D.A., and Burge, K.G. (1973). Olfactory control of the sexual behavior of male and female mice. *Physiol. Behav.* 11, 867–872.
- Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 3017–3022.
- Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., Possnert, G., Druid, H., and Frisé, J. (2014). Neurogenesis in the Striatum of the Adult Human Brain. *Cell* 156, 1072–1083.
- Escada, P.A., Lima, C., and Madeira da Silva, J. (2009). The human olfactory mucosa. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266, 1675–1680.
- Escudier, E., Tamalet, A., Prulière-Escabasse, V., Roger, G., and Coste, A. (2006). Dyskinésie ciliaire primitive. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 46, 530–537.
- Ferdenzi, C. (2007). Variations interindividuelles des comportements olfactifs chez les enfants de 6-12 ans. thesis. Dijon.
- Ferdenzi, C., Roberts, S.C., Schirmer, A., Delplanque, S., Cekic, S., Porcherot, C., Cayeux, I., Sander, D., and Grandjean, D. (2013). Variability of Affective Responses to Odors: Culture, Gender, and Olfactory Knowledge. *Chem. Senses* 38, 175–186.
- Ferdenzi, C., Fournel, A., Thévenet, M., Coppin, G., and Bensafi, M. (2015). Viewing Olfactory Affective Responses Through the Sniff Prism: Effect of Perceptual Dimensions and Age on Olfactomotor Responses to Odors. *Front. Psychol.* 6.
- Ferdenzi, C., Licon, C., and Bensafi, M. (2017). Detection of sickness in conspecifics using olfactory and visual cues. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, 6157–6159.
- Ferris, A.M., and Duffy, V.B. (1989). Effect of Olfactory Deficits on Nutritional Status: Does Age Predict Persons at Risk? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 561, 113–123.
- Fleiner, F., Lau, L., and Göktas, Ö. (2012). Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear. Nose. Throat J.* 91, 198–203, 215.
- Fleischer, J. (2009). Mammalian olfactory receptors. *Front. Cell. Neurosci.* 3.
- Fonteyn, S., Huart, C., Deggouj, N., Collet, S., Eloy, P., and Rombaux, P. (2014). Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 131, 87–91.
- Forsythe, E., and Beales, P.L. (2013). Bardet–Biedl syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 21, 8–13.
- Fournel, A., Sezille, C., Licon, C.C., Sinding, C., Gerber, J., Ferdenzi, C., Hummel, T., and Bensafi, M. (2017). Learning to name smells increases activity in heteromodal semantic areas. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5958–5969.

- Francis, F.J. (1995). Quality as influenced by color. *Food Qual. Prefer.* 6, 149–155.
- Frasnelli, J., and Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Head Neck* 262, 231–235.
- Frasnelli, J., Schuster, B., and Hummel, T. (2007). Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss. *Cereb. Cortex* 17, 2268–2275.
- Frasnelli, J., Lundström, J.N., Boyle, J.A., Djordjevic, J., Zatorre, R.J., and Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp. Brain Res.* 201, 1–11.
- Freiherr, J., Schreder, T., Kleemann, A., Schöpf, V., Kopietz, R., Anzinger, A., Demmel, M., Linn, J., Kettenmann, B., and Wiesmann, M. (2009). Olfactory detection thresholds and pleasantness of a food-related and a non-food odour in hunger and satiety. *Rhinology* 47, 160–165.
- Fu, Y.-S., and Perzin, K.H. (1974). Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx: A clinicopathologic study. I General Features and Vascular Tumors. *Cancer* 33, 1275–1288.
- Fullard, M.E., Tran, B., Xie, S.X., Toledo, J.B., Scordia, C., Linder, C., Purri, R., Weintraub, D., Duda, J.E., Chahine, L.M., et al. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 25, 45–51.
- Garfinkel, S.N., Zorab, E., Navaratnam, N., Engels, M., Mallorquí-Bagué, N., Minati, L., Dowell, N.G., Brosschot, J.F., Thayer, J.F., and Critchley, H.D. (2016). Anger in brain and body: the neural and physiological perturbation of decision-making by emotion. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 11, 150–158.
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., and Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 271, 1557–1562.
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V.A., and Hummel, T. (2017). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training: Brain Volume Changes in Hyposmic Patients. *The Laryngoscope*.
- Gilbert, A.N., Martin, R., and Kemp, S.E. (1996). Cross-Modal Correspondence between Vision and Olfaction: The Color of Smells. *Am. J. Psychol.* 109, 335.
- Gilman, S.E., Sucha, E., Kingsbury, M., Horton, N.J., Murphy, J.M., and Colman, I. (2017). Depression and mortality in a longitudinal study: 1952–2011. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 189, E1304–E1310.
- Godoy, M., Voegels, R., Pinna, F., Imamura, R., and Farfel, J. (2014). Olfaction in Neurologic and Neurodegenerative Diseases: A Literature Review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 19, 176–179.
- Goncalves, S., and Goldstein, B.J. (2016). Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Curr. Otorhinolaryngol. Rep.* 4, 115–121.
- Goodrich-Hunsaker, N.J., Gilbert, P.E., and Hopkins, R.O. (2009). The Role of the Human Hippocampus in Odor–Place Associative Memory. *Chem. Senses* 34, 513–521.
- Gopinath, B., Sue, C.M., Kifley, A., and Mitchell, P. (2012). The Association Between Olfactory Impairment and Total Mortality in Older Adults. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 67A, 204–209.

- Gopinath, B., Russell, J., Sue, C.M., Flood, V.M., Burlutsky, G., and Mitchell, P. (2016). Olfactory impairment in older adults is associated with poorer diet quality over 5 years. *Eur. J. Nutr.* *55*, 1081–1087.
- Gorini, A., Griez, E., Petrova, A., and Riva, G. (2010). Assessment of the emotional responses produced by exposure to real food, virtual food and photographs of food in patients affected by eating disorders. *Ann. Gen. Psychiatry* *9*, 1.
- Gottfried, J.A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 628–641.
- Gottfried, J.A., and Dolan, R.J. (2003). The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron* *39*, 375.
- Gottfried, J.A., and Zald, D.H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Res Brain Res Rev* *50*, 287.
- Gottfried, J.A., Winston, J.S., and Dolan, R.J. (2006). Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron* *49*, 467.
- de Graaf, R., Ten Have, M., and van Dorsselaer, S. (2010). The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): design and methods. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* *19*, 125–141.
- Graf, P., and Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* *11*, 501–518.
- Graziadei, P.P.C., and Graziadei, G.A.M. (1979). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J. Neurocytol.* *8*, 1–18.
- Graziadei, P.P., Karlan, M.S., Graziadei, G.A., and Bernstein, J.J. (1980). Neurogenesis of sensory neurons in the primate olfactory system after section of the fila olfactoria. *Brain Res.* *186*, 289–300.
- Griep, M.I., Mets, T.F., Vercruyse, A., Cromphout, I., Ponjaert, I., Toft, J., and Massart, D.L. (1995). Food odor thresholds in relation to age, nutritional, and health status. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* *50*, B407–B414.
- de Groot, J.H.B., Smeets, M.A.M., Kaldewaij, A., Duijndam, M.J.A., and Semin, G.R. (2012). Chemosignals Communicate Human Emotions. *Psychol. Sci.* *23*, 1417–1424.
- Gudziol, H., Schubert, M., and Hummel, T. (2001). Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *Orl* *63*, 72–75.
- Gudziol, V., Wolff-Stephan, S., Aschenbrenner, K., Joraschky, P., and Hummel, T. (2009). Depression Resulting from Olfactory Dysfunction is Associated with Reduced Sexual Appetite_A Cross-Sectional Cohort Study. *J. Sex. Med.* *6*, 1924–1929.
- Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., and Reichmann, H. (2007). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *22*, 839–842.
- Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhofer, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., and Hummel, T. (2013). Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE* *8*.

- Hall, R.A. (2011). Autonomic Modulation of Olfactory Signaling. *Sci Signal* 4, pe1–pe1.
- Han, T.S., and Bouloux, P.M.G. (2012). Chapter 27 - Kallmann Syndrome and Other Causes of Hypothalamic Hypogonadism and Related Development Disorders. In *Handbook of Neuroendocrinology*, G. Fink, D.W. Pfaff, and J.E. Levine, eds. (San Diego: Academic Press), pp. 597–617.
- Hasin-Brumshtein, Y., Lancet, D., and Olender, T. (2009). Human olfaction: from genomic variation to phenotypic diversity. *Trends Genet.* 25, 178–184.
- Hebb, D.O. (2002). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory* (Taylor & Francis).
- Heilmann, S., Huettenbrink, K.-B., and Hummel, T. (2004). Local and Systemic Administration of Corticosteroids in the Treatment of Olfactory Loss. *Am. J. Rhinol.* 18, 29–33.
- Henkin, R.I. (2014). Effects of smell loss (hyposmia) on salt usage. *Nutrition* 30, 690–695.
- Henkin, R., J. Schecter, P., T. Friedewald, W., L. Demets, D., and Raff, M. (1976). A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am. J. Med. Sci.* 272, 285–299.
- Herz, R.S. (2003). The Effect of Verbal Context on Olfactory Perception. *J. Exp. Psychol. Gen.* 132, 595–606.
- Herz, R.S. (2005). Odor-associative Learning and Emotion: Effects on Perception and Behavior. *Chem. Senses* 30, i250–i251.
- Herz, R., and Engen, T. (1996). Odor memory: Review and analysis. *Psychon. Bull. Rev.* 3, 300–313.
- Herz, R.S., and Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evol. Hum. Behav.* 23, 359–364.
- Hilmar Gudziol, M.S. (2001). Decreased Trigeminal Sensitivity in Anosmia. *ORL J. Oto-Rhino-Laryngol. Its Relat. Spec.* 63, 72–75.
- Höchenberger, R., Busch, N.A., and Ohla, K. (2015). Nonlinear response speedup in bimodal visual-olfactory object identification. *Front. Psychol.* 6.
- Hoekman, P.K., Houlton, J.J., and Seiden, A.M. (2014). The utility of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of idiopathic olfactory loss. *The Laryngoscope* 124, 365–368.
- Hoenen, M., Wolf, O.T., and Pause, B.M. (2017). The Impact of Stress on Odor Perception. *Perception* 46, 366–376.
- Howell, J., Costanzo, R.M., and Reiter, E.R. (2018). Head trauma and olfactory function. *World J. Otorhinolaryngol. - Head Neck Surg.* 4, 39–45.
- Huart, C., Legrain, V., Hummel, T., Rombaux, P., and Mouraux, A. (2012). Time-Frequency Analysis of Chemosensory Event-Related Potentials to Characterize the Cortical Representation of Odors in Humans. *PLoS ONE* 7, e33221.
- Hudson, R., and Distel, H. (1983). Nipple Location By Newborn Rabbits: Behavioural Evidence for Pheromonal Guidance. *Behaviour* 85, 260–274.

- Hufnagl, B., Lehrner, J., and Deecke, L. (2003). Development of a questionnaire for the assessment of self reported olfactory functioning. *Chem Senses* 28, E27.
- Hummel, T., and Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life.
- Hummel, T., Gollisch, R., Wildt, G., and Kobal, G. (1991). Changes in olfactory perception during the menstrual cycle. *Experientia* 47, 712–715.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., and Kobal, G. (1997). ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses* 22, 39–52.
- Hummel, T., Heilmann, S., and Hüttenbrink, K.-B. (2002). Lipoic Acid in the Treatment of Smell Dysfunction Following Viral Infection of the Upper Respiratory Tract. *The Laryngoscope* 112, 2076–2080.
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., and Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 119, 496–499.
- Hummel, T., Landis, B.N., and Hüttenbrink, K.-B. (2012). Smell and taste disorders. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 10.
- Hummel, T., Urbig, A., Huart, C., Duprez, T., and Rombaux, P. (2015). Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *J. Neurol.* 262, 1046–1051.
- Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O., and Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories: A subtle reminder triggers integration of new information. *Learn. Mem.* 14, 47–53.
- Hur, K., Choi, J.S., Zheng, M., Shen, J., and Wrobel, B. (2018). Association of alterations in smell and taste with depression in older adults: Association of Smell and Taste with Depression. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 3, 94–99.
- Islam, M.A., Fagundo, A.B., Arcelus, J., Agüera, Z., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Real, J.M., Tinahones, F.J., de la Torre, R., Botella, C., Frühbeck, G., et al. (2015). Olfaction in eating disorders and abnormal eating behavior: a systematic review. *Front. Psychol.* 6.
- Ito, I., Ong, R.C., Raman, B., and Stopfer, M. (2008). Olfactory learning and spike timing dependent plasticity. *Commun. Integr. Biol.* 1, 170–171.
- Jaeger, S.R., McRae, J.F., Bava, C.M., Beresford, M.K., Hunter, D., Jia, Y., Chheang, S.L., Jin, D., Peng, M., Gamble, J.C., et al. (2013). A Mendelian Trait for Olfactory Sensitivity Affects Odor Experience and Food Selection. *Curr. Biol.* 23, 1601–1605.
- Jafek, B.W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., and Linschoten, M. (2002). Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chem. Senses* 27, 623–628.
- Jankowski, R., Rumeau, C., Gallet, P., Nguyen, D.T., Russel, A., and Toussaint, B. (2018). Endoscopic surgery of the olfactory cleft. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 135, 137–141.
- Jehl, C., Royet, J.P., and Holley, A. (1995). Odor discrimination and recognition memory as a. *Percept. Psychophys.* 57, 1002–1011.

- Jeong, W.-J., Lee, C.H., Cho, S.-H., and Rhee, C.-S. (2011). Eosinophilic Allergic Polyp: A Clinically Oriented Concept of Nasal Polyp, A Clinically Oriented Concept of Nasal Polyp. *Otolaryngol. Neck Surg.* *144*, 241–246.
- Johnson, A.J. (2011). Cognitive Facilitation Following Intentional Odor Exposure. *Sensors* *11*, 5469–5488.
- Johnson, B.N., Mainland, J.D., and Sobel, N. (2003). Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J. Neurophysiol.* *90*, 1084–1094.
- Kaeppler, K., and Mueller, F. (2013). Odor Classification: A Review of Factors Influencing Perception-Based Odor Arrangements. *Chem. Senses* *38*, 189–209.
- Kahana-Zweig, R., Geva-Sagiv, M., Weissbrod, A., Secundo, L., Soroker, N., and Sobel, N. (2016). Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. *PLoS ONE* *11*.
- Kalmey, J., Thewissen, J.G.M., and E. Dluzen, D. (1998). Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *Anat. Rec.* *251*, 326–329.
- Kamath, V., Paksarian, D., Cui, L., Moberg, P.J., Turetsky, B.I., and Merikangas, K.R. (2018). Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar Disord.*
- Kaneda, H., Maeshima, K., Goto, N., Kobayakawa, T., Ayabe-Kanamura, S., and Saito, S. (2000). Decline in Taste and Odor Discrimination Abilities with Age, and Relationship between Gustation and Olfaction. *Chem. Senses* *25*, 331–337.
- Kanter, E.D., and Haberly, L.B. (1990). NMDA-dependent induction of long-term potentiation in afferent and association fiber systems of piriform cortex in vitro. *Brain Res.* *525*, 175–179.
- Kare, M.R. (2012). *The Chemical Senses and Nutrition* (Elsevier).
- Karunanayaka, P., Wang, J., Vasavada, M., Eslinger, P.J., Zhang, B., Zhu, B., Zhang, X., and Yang, Q.X. (2015). Olfactory fMRI revealed the relationship of ad deficits in olfaction and cognition. *Alzheimers Dement.* *11*, P789–P790.
- Kay, L.M., and Freeman, W.J. (1998). Bidirectional processing in the olfactory-limbic axis during olfactory behavior. *Behav. Neurosci.* *112*, 541–553.
- Kay, L.M., and Sherman, S.M. (2007). An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci* *30*, 47.
- Kazén, M., Kuenne, T., Frankenberg, H., and Quirin, M. (2012). Inverse relation between cortisol and anger and their relation to performance and explicit memory. *Biol. Psychol.* *91*, 28–35.
- Keller, A., and Malaspina, D. (2013). Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord.* *13*, 8.
- Keller, A., Zhuang, H., Chi, Q., Vosshall, L.B., and Matsunami, H. (2007). Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature* *449*, 468–472.
- Keller, M., Baum, M.J., and Bakker, J. (2008). Olfactory Control of Sex-Recognition and Sexual Behavior in Mice. In *Chemical Signals in Vertebrates 11*, (Springer, New York, NY), pp. 241–250.

- Kershaw, J.C., and Mattes, R.D. (2018). Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J. Otorhinolaryngol. - Head Neck Surg.* 4, 3–10.
- Kettenmann, B., Hummel, C., Stefan, H., and Kobal, G. (1997). Multiple Olfactory Activity in the Human Neocortex Identified by Magnetic Source Imaging. *Chem. Senses* 22, 493–502.
- Kim, D.H., Kim, S., Hwang, S., Kim, B., Myung Kang, J., Cho, J.H., Jin Park, Y., and Whan Kim, S. (2017). Prognosis of Olfactory Dysfunction according to Etiology and Timing of Treatment. *Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 156, 371–377.
- Kimmelman, C.P. (1994). The risk to olfaction from nasal surgery. *The Laryngoscope* 104, 981–988.
- Knafo, S., Ariav, G., Barkai, E., and Libersat, F. (2004). Olfactory learning-induced increase in spine density along the apical dendrites of CA1 hippocampal neurons. *Hippocampus* 14, 819–825.
- Kobayashi, M., Reiter, E.R., DiNardo, L.J., and Costanzo, R.M. (2007). A New Clinical Olfactory Function Test: Cross-Cultural Influence. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* 133, 331–336.
- Koelega, H.S., and Köster, E.P. (1974). Some experiments on sex differences in odor perception. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 237, 234–246.
- Koenigkam-Santos, M., Santos, A.C., Versiani, B.R., Diniz, P.R.B., Junior, J.E., and de Castro, M. (2011). Quantitative Magnetic Resonance Imaging Evaluation of the Olfactory System in Kallmann Syndrome: Correlation with a Clinical Smell Test. *Neuroendocrinology* 94, 209–217.
- Kohli, P., Soler, Z.M., Nguyen, S.A., Muus, J.S., and Schlosser, R.J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem. Senses* 41, 479–486.
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., A. Mueller, C., Pollak, M., Trattmig, S., and Schöpf, V. (2014). Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plast.*
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F.P.S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C.A., Trattmig, S., and Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin.* 9, 401–410.
- Komiya, M., Takeuchi, T., and Harada, E. (2006). Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav. Brain Res.* 172, 240–249.
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., and Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 123, E85-90.
- Kovács, T. (2004). Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res. Rev.* 3, 215–232.
- Krajnik, J., Kollndorfer, K., Notter, L.A., Mueller, C.A., and Schöpf, V. (2015). The impact of olfactory dysfunction on interoceptive awareness: Olfactory dysfunction and interoception. *Psychophysiology* 52, 263–268.
- Kromer, J., Hummel, T., Pietrowski, D., Giani, A.S., Sauter, J., Ehninger, G., Schmidt, A.H., and Croy, I. (2016). Influence of HLA on human partnership and sexual satisfaction. *Sci. Rep.* 6.

- Kruse, R.A., and Cambron, J.A. (2011). A possible correlation between vitamin D deficiency and loss of smell: 2 case reports. *J. Chiropr. Med.* *10*, 310–315.
- Kuehn, M., Welsch, H., Zahnert, T., and Hummel, T. (2008). Changes of pressure and humidity affect olfactory function. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* *265*, 299–302.
- Kurtenbach, S., Ding, W., Goss, G.M., Hare, J.M., Goldstein, B.J., and Shehadeh, L.A. (2017). Differential expression of microRNAs among cell populations in the regenerating adult mouse olfactory epithelium. *PLOS ONE* *12*, e0187576.
- LaBar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., LeDoux, J.E., and Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* *20*, 937–945.
- Lacruz, M.E., Schmidt-Pokrzywniak, A., Dragano, N., Moebus, S., Deutrich, S.E., Möhlenkamp, S., Schmermund, A., Kaelsch, H., Erbel, R., and Stang, A. (2016). Depressive symptoms, life satisfaction and prevalence of sleep disturbances in the general population of Germany: results from the Heinz Nixdorf Recall study. *BMJ Open* *6*.
- Landis, B.N., and Burkhard, P.R. (2008). Phantosmias and Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *65*, 1237–1239.
- Landis, B.N., Konnerth, C.G., and Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction.
- Landis, B.N., Frasnelli, J., and Hummel, T. (2006). Euosmia: A rare form of parosmia. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* *126*, 101–103.
- Landis, B.N., Croy, I., and Haehner, A. (2012). Long lasting phantosmia treated with venlafaxine. *Neurocase* *18*, 112–114.
- Lane, A.P., Turner, J., May, L., and Reed, R. (2010). A Genetic Model of Chronic Rhinosinusitis-Associated Olfactory Inflammation Reveals Reversible Functional Impairment and Dramatic Neuroepithelial Reorganization. *J. Neurosci.* *30*, 2324–2329.
- Lane, R.P., Cutforth, T., Young, J., Athanasiou, M., Friedman, C., Rowen, L., Evans, G., Axel, R., Hood, L., and Trask, B.J. (2001). Genomic analysis of orthologous mouse and human olfactory receptor loci. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *98*, 7390–7395.
- Langdon, C., and Mullol, J. (2016). Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J. Asthma Allergy* *9*, 45–53.
- Larsson, M., Finkel, D., and Pedersen, N.L. (2000). Odor Identification: Influences of Age, Gender, Cognition, and Personality. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* *55*, P304–P310.
- Larsson, M., Lövdén, M., and Nilsson, L.-G. (2003). Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychol. (Amst.)* *112*, 89–103.
- Larsson, M., Farde, L., Hummel, T., Witt, M., Lindroth, N.E., and Bäckman, L. (2009). Age-related loss of olfactory sensitivity: Association to dopamine transporter binding in putamen. *Neuroscience* *161*, 422–426.

- Lascano, A.M., Hummel, T., Lacroix, J.-S., Landis, B.N., and Michel, C.M. (2010). Spatio-temporal dynamics of olfactory processing in the human brain: an event-related source imaging study. *Neuroscience* 167, 700–708.
- Lazarini, F., and Lledo, P.-M. (2011). Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci.* 34, 20–30.
- Leboucq, N., Menjot de Champfleury, N., Menjot de Champfleury, S., and Bonafé, A. (2013). Le système olfactif. *J. Radiol. Diagn. Interv.* 94, 992–999.
- Lee, D.Y., Lee, W.H., Wee, J.H., and Kim, J.-W. (2014). Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year. *Am. J. Rhinol. Allergy* 28, 419–422.
- Lehrner, J.P., Glück, J., and Laska, M. (1999). Odor Identification, Consistency of Label Use, Olfactory Threshold and their Relationships to Odor Memory over the Human Lifespan. *Chem. Senses* 24, 337–346.
- Leschak, C.J., and Eisenberger, N.I. (2018). The role of social relationships in the link between olfactory dysfunction and mortality. *PLoS One* 13, e0196708.
- Levenson, J.L. (1985). Dysosmia and dysgeusia presenting as depression. *Gen. Hosp. Psychiatry* 7, 171–173.
- Levy, D.A., Hopkins, R.O., and Squire, L.R. (2004). Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learn. Mem.* 11, 794–796.
- Levy, L.M., Henkin, R.I., Lin, C.S., Hutter, A., and Schellinger, D. (1999). Odor memory induces brain activation as measured by functional MRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 23, 487–498.
- Levy, L.M., Degnan, A.J., Sethi, I., and Henkin, R.I. (2013). Anatomic Olfactory Structural Abnormalities in Congenital Smell Loss: Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Olfactory Bulb, Groove, Sulcal, and Hippocampal Morphology. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 37, 650–657.
- Li, W. (2014). Learning to smell danger: acquired associative representation of threat in the olfactory cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 8.
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., and Gottfried, J.A. (2006). Learning to Smell the Roses: Experience-Dependent Neural Plasticity in Human Piriform and Orbitofrontal Cortices. *Neuron* 52, 1097–1108.
- Li, W., Lopez, L., Osher, J., Howard, J.D., Parrish, T.B., and Gottfried, J.A. (2010). Right Orbitofrontal Cortex Mediates Conscious Olfactory Perception. *Psychol. Sci.* 21, 1454–1463.
- Lin, S.-H., Chu, S.-T., Yuan, B.-C., and Shu, C.-H. (2009). Survey of the Frequency of Olfactory Dysfunction in Taiwan. *J. Chin. Med. Assoc.* 72, 68–71.
- Liu, G., Zong, G., Doty, R.L., and Sun, Q. (2016). Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open* 6.
- Livermore, A., and Laing, D.G. (1996). Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 22, 267–277.

- Lombard, M., and Ditton, T. (1997). At the Heart of It All: The Concept of Presence. *J. Comput. Commun.* 3, 0–0.
- Luxenberger, W., Posch, U., Berghold, A., Hofmann, T., and Lang-Loidolt, D. (2000). HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 257, 137–139.
- Mackay-Sim, A., and Kittel, P.W. (1991). On the Life Span of Olfactory Receptor Neurons. *Eur. J. Neurosci.* 3, 209–215.
- Mackay-Sim, A., John, J.S., and Schwob, J.E. (2015). Neurogenesis in the Adult Olfactory Epithelium. In *Handbook of Olfaction and Gustation*, R.L. Doty, ed. (Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc), pp. 133–156.
- Madany Mamlouk, A., Chee-Ruiter, C., Hofmann, U.G., and Bower, J.M. (2003). Quantifying olfactory perception: mapping olfactory perception space by using multidimensional scaling and self-organizing maps. *Neurocomputing* 52–54, 591–597.
- Magklara, A., Yen, A., Colquitt, B.M., Clowney, E.J., Allen, W., Markenscoff-Papadimitriou, E., Evans, Z.A., Kheradpour, P., Mountoufaris, G., Carey, C., et al. (2011). An Epigenetic Signature for Monoallelic Olfactory Receptor Expression. *Cell* 145, 555–570.
- Magnavita, N. (2001). Cacosmia in healthy workers. *Br. J. Med. Psychol.* 74 Part 1, 121–127.
- Mainland, J., and Sobel, N. (2006). The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. *Chem. Senses* 31, 181–196.
- Mainland, J.D., Li, Y.R., Zhou, T., Liu, W.L.L., and Matsunami, H. (2015). Human olfactory receptor responses to odorants. *Sci. Data* 2, 150002.
- Malaty, J., and Malaty, I.A.C. (2013). Smell and Taste Disorders in Primary Care. *Am. Fam. Physician* 88, 852–859.
- Malloy, P., Bihle, A., Duffy, J., and Cimino, C. (1993). The orbitomedial frontal syndrome. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 8, 185–201.
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., and Buck, L.B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell* 96, 713–723.
- Mania, K., and Chalmers, A. (2001). The effects of levels of immersion on memory and presence in virtual environments: a reality centered approach. *Cyberpsychology Behav. Impact Internet Multimed. Virtual Real. Behav. Soc.* 4, 247–264.
- Maresh, A., Rodriguez Gil, D., Whitman, M.C., and Greer, C.A. (2008). Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. *PLoS ONE* 3, e2640.
- Markert, J.M., Hartshorn, D.O., and Farhat, S.M. (1993). Paroxysmal bilateral dysosmia treated by resection of the olfactory bulbs. *Surg. Neurol.* 40, 160–163.
- Matsunaga, M., Isowa, T., Yamakawa, K., Kawanishi, Y., Tsuboi, H., Kaneko, H., Sadato, N., Oshida, A., Katayama, A., Kashiwagi, M., et al. (2011). Psychological and physiological responses to odor-evoked autobiographic memory. 53, 7.

- Mattos, J.L., Schlosser, R.J., Storck, K.A., and Soler, Z.M. (2017). Understanding the Relationship Between Olfactory-Specific Quality of Life, Objective Olfactory Loss, and Patient Factors in Chronic Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 7, 734–740.
- McGann, J.P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science* 356, eaam7263.
- McRae, J.F., Mainland, J.D., Jaeger, S.R., Adipietro, K.A., Matsunami, H., and Newcomb, R.D. (2012). Genetic Variation in the Odorant Receptor OR2J3 Is Associated with the Ability to Detect the “Grassy” Smelling Odor, cis-3-hexen-1-ol. *Chem. Senses* 37, 585–593.
- McRae, J.F., Jaeger, S.R., Bava, C.M., Beresford, M.K., Hunter, D., Jia, Y., Chheang, S.L., Jin, D., Peng, M., Gamble, J.C., et al. (2013). Identification of Regions Associated with Variation in Sensitivity to Food-Related Odors in the Human Genome. *Curr. Biol.* 23, 1596–1600.
- Meierhenrich, U.J., Golebiowski, J., Fernandez, X., and Cabrol-Bass, D. (2005). De la molécule à l’odeur. *L’actualité Chim.* 29.
- Mercier, C., and Sirigu, A. (2009). Training With Virtual Visual Feedback to Alleviate Phantom Limb Pain. *Neurorehabil. Neural Repair* 23, 587–594.
- Merkonidis, C., Grosse, F., Ninh, T., Hummel, C., Haehner, A., and Hummel, T. (2015). Characteristics of chemosensory disorders—results from a survey. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 272, 1403–1416.
- Michael, G. (2003). Ambient odors modulate visual attentional capture. *Neurosci. Lett.*
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R.M., DiNardo, L.J., and Reiter, E.R. (2001). Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* 127, 497–503.
- Moberg, P.J., Pearlson, G.D., Speedie, L.J., Lipsey, J.R., Strauss, M.E., and Folstein, S.E. (1987). Olfactory recognition: differential impairments in early and late Huntington’s and Alzheimer’s diseases. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 9, 650–664.
- Mocella, S., Muia, F., Giacomini, P.G., Bertossi, D., Residori, E., and Sgroi, S. (2013). Innovative technique for large septal perforation repair and radiological evaluation. *Acta Otorhinolaryngol. Ital. Organo Uff. Della Soc. Ital. Otorinolaringol. E Chir. Cerv.-Facc.* 33, 202–214.
- Moreno, M.M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., and Mandairon, N. (2009). Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 17980–17985.
- Mori, K., and Yoshihara, Y. (1995). Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system. *Prog. Neurobiol.* 45, 585–619.
- Mörlein, D., Meier-Dinkel, L., Moritz, J., Sharifi, A.R., and Knorr, C. (2013). Learning to smell: Repeated exposure increases sensitivity to androstenone, a major component of boar taint. *Meat Sci.* 94, 425–431.
- Mouélé, M. (1997). L’apprentissage des odeurs chez les Waanzi : note de recherche. *Enfance* 50, 209–222.
- Moura, B.H. de, Migliavacca, R.O., Lima, R.K., Dolci, J.E.L., Becker, M., Feijó, C., Brauwere, E., and Lavinsky-Wolff, M. (2018). Partial inferior turbinectomy in rhinoseptoplasty has no effect in quality-of-life outcomes: A randomized clinical trial. *The Laryngoscope* 128, 57–63.

- Mouret, A., Gheusi, G., Gabellec, M.-M., de Chaumont, F., Olivo-Marin, J.-C., and Lledo, P.-M. (2008). Learning and survival of newly generated neurons: when time matters. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 11511–11516.
- Mueller, C.A., and Hummel, T. (2009). Recovery of olfactory function after nine years of post-traumatic anosmia: a case report. *J. Med. Case Reports* *3*, 9283.
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., and Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport* *16*, 475.
- Mujica-Parodi, L.R., Strey, H.H., Frederick, B., Savoy, R., Cox, D., Botanov, Y., Tolkunov, D., Rubin, D., and Weber, J. (2009). Chemosensory Cues to Conspecific Emotional Stress Activate Amygdala in Humans. *PLoS ONE* *4*.
- Murphy, C. (1983). Age-related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol. *J. Gerontol.* *38*, 217–222.
- Murphy, C. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA* *288*, 2307.
- Mutic, S., Parma, V., Brünner, Y.F., and Freiherr, J. (2016). You Smell Dangerous: Communicating Fight Responses Through Human Chemosignals of Aggression. *Chem. Senses* *41*, 35–43.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., and Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* *169*, 415–421.
- Negoias, S., Pietsch, K., and Hummel, T. (2016). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav.* *11*.
- Nelson, L.M. (1988). Screening Military Aircrews for Anosmia. *Mil. Med.* *153*, 257–258.
- Neumann, D., Zupan, B., Babbage, D., J Radnovich, A., Tomita, M., Hammond, F., and Willer, B. (2012). Affect Recognition, Empathy, and Dysosmia After Traumatic Brain Injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* *93*, 1414–1420.
- Newton, J.R., and Ah-See, K.W. (2008). A review of nasal polyposis. *Ther. Clin. Risk Manag.* *4*, 507–512.
- Nguyen, A.D., Pelavin, P.E., Shenton, M.E., Chilakamarri, P., McCarley, R.W., Nestor, P.G., and Levitt, J.J. (2011). Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: an MRI study. *Brain Imaging Behav.* *5*, 252–261.
- Nordin, S., Blomqvist, E.H., Olsson, P., Stjärne, P., Ehnhage, A., and Group, for the N.S. (2011). Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* *131*, 826–832.
- Notenboom, K., Beers, E., van Riet-Nales, D.A., Egberts, T.C.G., Leufkens, H.G.M., Jansen, P.A.F., and Bouvy, M.L. (2014). Practical Problems with Medication Use that Older People Experience: A Qualitative Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* *62*, 2339–2344.
- Nyberg, L., Habib, R., McIntosh, A.R., and Tulving, E. (2000). Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *97*, 11120–11124.

- Ober, C., Weitkamp, L.R., Cox, N., Dytch, H., Kostyu, D., and Elias, S. (1997). HLA and mate choice in humans. *Am. J. Hum. Genet.* *61*, 497–504.
- O’Doherty, J., Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., Hornak, J., and Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat. Neurosci.* *4*, 95–102.
- Oliveira-Pinto, A.V., Santos, R.M., Coutinho, R.A., Oliveira, L.M., Santos, G.B., Alho, A.T.L., Leite, R.E.P., Farfel, J.M., Suemoto, C.K., Grinberg, L.T., et al. (2014). Sexual Dimorphism in the Human Olfactory Bulb: Females Have More Neurons and Glial Cells than Males. *PLoS ONE* *9*, e111733.
- Olofsson, J.K. (2014). Time to smell: a cascade model of human olfactory perception based on response-time (RT) measurement. *Front. Psychol.* *5*.
- Olofsson, J.K., Rönnlund, M., Nordin, S., Nyberg, L., Nilsson, L.-G., and Larsson, M. (2009). Odor Identification Deficit as a Predictor of Five-Year Global Cognitive Change: Interactive Effects with Age and ApoE- ϵ 4. *Behav. Genet.* *39*, 496–503.
- Olsson, M.J., Lundström, J.N., Kimball, B.A., Gordon, A.R., Karshikoff, B., Hosseini, N., Sorjonen, K., Olgart Höglund, C., Solares, C., Soop, A., et al. (2014). The Scent of Disease: Human Body Odor Contains an Early Chemosensory Cue of Sickness. *Psychol. Sci.* *25*, 817–823.
- Oral, E., Aydin, M.D., Aydin, N., Ozcan, H., Hacimuftuoglu, A., Sipal, S., and Demirci, E. (2013). How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* *240*, 63–69.
- Osterbauer, R.A. (2005). Color of Scents: Chromatic Stimuli Modulate Odor Responses in the Human Brain. *J. Neurophysiol.* *93*, 3434–3441.
- Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M.-C., Aimé, P., Baly, C., Caillol, M., Congar, P., Julliard, A.K., Tucker, K., and Fadool, D.A. (2012). Olfaction Under Metabolic Influences. *Chem. Senses* *37*, 769–797.
- Papon, J. (2010). Les explorations fonctionnelles respiratoires nasales. *Lett. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale* *26–29*.
- Parmentier, M., Vanderhaegen, P., Schurmans, S., Libert, F., and Vassart, G. (1994). Génétique moléculaire des récepteurs olfactifs. *médecine/sciences* *10*, 1083.
- Parr, W.V., Heatherbell, D., and White, K.G. (2002). Demystifying wine expertise: olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chem. Senses* *27*, 747–755.
- Patel, Z.M. (2016). The evidence for olfactory training in treating patients with olfactory loss: *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* *1*.
- Pekala, K., Chandra, R.K., and Turner, J.H. (2016). Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* *6*, 299–307.
- Percodani, J., and Serrano, E. (2002). Explorations cliniques et fonctionnelles des fosses nasales. *Rev. Mal. Respir.* *19*, 655–657.
- Pernollet, J.-C., Sanz, G., and Briand, L. (2006). Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. *C. R. Biol.* *329*, 679–690.

- Perry, C., Mackay-Sim, A., Feron, F., and McGrath, J. (2002). Olfactory Neural Cells: An Untapped Diagnostic and Therapeutic Resource: *The Laryngoscope* *112*, 603–607.
- Philpott, C.M., and Boak, D. (2014). The Impact of Olfactory Disorders in the United Kingdom. *Chem. Senses* *39*, 711–718.
- Pinto, J.M., Wroblewski, K.E., Kern, D.W., Schumm, L.P., and McClintock, M.K. (2014). Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* *9*, e107541.
- Plailly, J., Bensafi, M., Pachot-Clouard, M., Delon-Martin, C., Kareken, D.A., Rouby, C., Segebarth, C., and Royet, J.-P. (2005). Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *NeuroImage* *24*, 1032–1041.
- Plailly, J., Howard, J.D., Gitelman, D.R., and Gottfried, J.A. (2008). Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci* *28*, 5257.
- Plailly, J., Delon-Martin, C., and Royet, J.-P. (2012). Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum. Brain Mapp.* *33*, 224–234.
- Poo, M., Pignatelli, M., Ryan, T.J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K.C., Rudenko, A., Tsai, L.-H., Tsien, R.W., Fishell, G., et al. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol.* *14*.
- Porter, J., Craven, B., Khan, R.M., Chang, S.-J., Kang, I., Judkewitz, B., Volpe, J., Settles, G., and Sobel, N. (2007). Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nat. Neurosci.* *10*, 27–29.
- Prescott, J. (2015). Multisensory processes in flavour perception and their influence on food choice. *Curr. Opin. Food Sci.* *3*, 47–52.
- Prescott, J., Burns, J., and Frank, R.A. (2010). Influence of Odor Hedonics, Food-Relatedness, and Motivational State on Human Sniffing. *Chemosens. Percept.* *3*, 85–90.
- Preti, G., Wysocki, C.J., Barnhart, K.T., Sondheimer, S.J., and Leyden, J.J. (2003). Male Axillary Extracts Contain Pheromones that Affect Pulsatile Secretion of Luteinizing Hormone and Mood in Women Recipients. *Biol. Reprod.* *68*, 2107–2113.
- Proserpio, C., de Graaf, C., Laureati, M., Pagliarini, E., and Boesveldt, S. (2017). Impact of ambient odors on food intake, saliva production and appetite ratings. *Physiol. Behav.* *174*, 35–41.
- Puri, B.K., Monro, J.A., Julu, P.O.O., Kingston, M.C., and Shah, M. (2014). Hyposmia in Lyme disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* *72*, 596–597.
- Purves, D. (2004). *Neuroscience* (Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Publishers).
- Pynnonen, M.A., Mukerji, S.S., Kim, H.M., Adams, M.E., and Terrell, J.E. (2007). Nasal Saline for Chronic Sinonasal Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* *133*, 1115–1120.
- Quint, C., Temmel, A.F.P., Hummel, T., and Ehrenberger, K. (2002). The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* *122*, 877–881.

Qureshy, A., Kawashima, R., Imran, M.B., Sugiura, M., Goto, R., Okada, K., Inoue, K., Itoh, M., Schormann, T., Zilles, K., et al. (2000). Functional Mapping of Human Brain in Olfactory Processing: A PET Study. *J. Neurophysiol.* *84*, 1656–1666.

Raimbault, C., Saliba, E., and Porter, R.H. (2007). The effect of the odour of mother's milk on breastfeeding behaviour of premature neonates. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* *1992* *96*, 368–371.

Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., and Born, J. (2007). Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science* *315*, 1426–1429.

Raudenbush, B., Schroth, F., Reilley, S., and Frank, R.A. (1998). Food neophobia, odor evaluation and exploratory sniffing behavior. *Appetite* *31*, 171–183.

Razafindrazaka, H., Monnereau, A., Razafindrazaka, D., Tonasso, L., Schiavinato, S., Rakotoarisoa, J.-A., Radimilahy, C., Letellier, T., and Pierron, D. (2015). Genetic Admixture and Flavor Preferences: Androstenone Sensitivity in Malagasy Populations. *Hum. Biol.* *87*, 59.

Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B.N., and Hummel, T. (2006). Recovery of Olfactory Function Following Closed Head Injury or Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* *132*, 265–269.

Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., and Hummel, T. (2007). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* *264*, 139–144.

Reichert, J.L., Postma, E.M., Smeets, P.A.M., Boek, W.M., de Graaf, K., Schöpf, V., and Boesveldt, S. (2018). Severity of olfactory deficits is reflected in functional brain networks-An fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* *39*, 3166–3177.

Robin, O., Alaoui-Ismaïli, O., Dittmar, A., and Vernet-Maury, E. (1999). Basic Emotions Evoked by Eugenol Odor Differ According to the Dental Experience. A Neurovegetative Analysis. *Chem. Senses* *24*, 327–335.

Robinson, A.K., Mattingley, J.B., and Reinhard, J. (2013). Odors enhance the salience of matching images during the attentional blink. *Front. Integr. Neurosci.* *7*.

Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., and Atanasova, B. (2018). Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sci.* *8*, 80.

Rodionova, E.I., and Minor, A.V. (2017). Effect of ambient odor on cognitive functions in children. *Biol. Bull.* *44*, 425–429.

Rodriguez, I. (2013). Singular Expression of Olfactory Receptor Genes. *Cell* *155*, 274–277.

Roediger, H.L., and Arnold, K.M. (2012). The One-Trial Learning Controversy and Its Aftermath: Remembering. *Am. J. Psychol.* *125*, 127–143.

Rolheiser, T.M., Fulton, H.G., Good, K.P., Fisk, J.D., McKelvey, J.R., Scherfler, C., Khan, N.M., Leslie, R.A., and Robertson, H.A. (2011). Diffusion tensor imaging and olfactory identification testing in early-stage Parkinson's disease. *J. Neurol.* *258*, 1254–1260.

Rolls, E.T. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cereb. Cortex* *10*, 284–294.

- Rolls, E.T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn.* 55, 11–29.
- Rolls, E.T., and Baylis, L.L. (1994). Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 14, 5437.
- Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., and de Araujo, I.E. (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18, 695.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., and Hummel, T. (2006). Retronasal and Orthonasal Olfactory Function in Relation to Olfactory Bulb Volume in Patients With Posttraumatic Loss of Smell: The Laryngoscope 901–905.
- Rombaux, P., Potier, H., Bertrand, B., Duprez, T., and Hummel, T. (2008). Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am. J. Rhinol.* 22, 598–601.
- Rombaux, P., Potier, H., Markessis, E., Duprez, T., and Hummel, T. (2010). Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 267, 1551–1556.
- Rombaux, P., Huart, C., Deggouj, N., Duprez, T., and Hummel, T. (2012). Prognostic Value of Olfactory Bulb Volume Measurement for Recovery in Postinfectious and Posttraumatic Olfactory Loss. *Otolaryngol. -- Head Neck Surg.* 147, 1136–1141.
- Rosenberg, W.V., Chanwimalueang, T., Goverdovsky, V., Looney, D., Sharp, D., and Mandic, D.P. (2016). Smart Helmet: Wearable Multichannel ECG and EEG. *IEEE J. Transl. Eng. Health Med.* 4, 1–11.
- Rouby, C., Schaal, B., Dubois, D., Gervais, R., and Holley, A. (2002). *Olfaction, taste, and cognition* (New York: Cambridge University Press).
- Rouby, C., Thomas-Danguin, T., Vigouroux, M., Ciuperca, G., Jiang, T., Alexanian, J., Barges, M., Gallice, I., Degraix, J.-L., and Sicard, G. (2011). The Lyon Clinical Olfactory Test: Validation and Measurement of Hyposmia and Anosmia in Healthy and Diseased Populations. *Int. J. Otolaryngol.* 1–9.
- Royet, J.-P., Hudry, J., Zald, D.H., Godinot, D., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Costes, N., and Holley, A. (2001). Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* 13, 506.
- Royet, J.-P., Plailly, J., Saive, A.-L., Veyrac, A., and Delon-Martin, C. (2013). The impact of expertise in olfaction. *Front. Psychol.* 4.
- Rumeau, C., Nguyen, D.T., and Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 133, 203–206.
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., Ravel, N., Thévenet, M., Garcia, S., and Plailly, J. (2014a). A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front. Behav. Neurosci.* 8.
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., and Plailly, J. (2014b). A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front. Behav. Neurosci.* 8.
- Sakai, N. (2005). The Effect of Visual Images on Perception of Odors. *Chem. Senses* 30, i244–i245.

Salihoglu, M., Kendirli, M.T., Altundağ, A., Tekeli, H., Sağlam, M., Çayönü, M., Şenol, M.G., and Özdağ, F. (2014). The effect of obstructive sleep apnea on olfactory functions. *The Laryngoscope* *124*, 2190–2194.

Sama-ul-Haq, null, Tahir, M., and Lone, K.P. (2008). Age and gender-related differences in mitral cells of olfactory bulb. *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP* *18*, 669–673.

Sammeta, N., and McClintock, T.S. (2010). Chemical stress induces the unfolded protein response in olfactory sensory neurons. *J. Comp. Neurol.* *518*, 1825–1836.

Santos, D.V., Reiter, E.R., DiNardo, L.J., and Costanzo, R.M. (2004). Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* *130*, 317–319.

Sarafoleanu, C., Mella, C., Georgescu, M., and Perederco, C. (2009). The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *J. Med. Life* *2*, 196–198.

Sarnat, H.B. (1978). Olfactory reflexes in the newborn infant. *J. Pediatr.* *92*, 624–626.

Schaal, B. (1988). Olfaction in infants and children: developmental and functional perspectives. *Chem. Senses* *13*, 145–190.

Schaal, B., Marlier, L., and Soussignan, R. (1998). Olfactory function in the human fetus: Evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid. *Behav. Neurosci.* *112*, 1438–1449.

Schaal, B., Marlier, L., and Soussignan, R. (2000). Human Foetuses Learn Odours from their Pregnant Mother's Diet. *Chem. Senses* *25*, 729–737.

Schaal, B., Coureaud, G., Doucet, S., Delaunay-El Allam, M., Moncomble, A.-S., Montigny, D., Patris, B., and Holley, A. (2009). Mammary olfactory signalisation in females and odor processing in neonates: Ways evolved by rabbits and humans. *Behav. Brain Res.* *200*, 346–358.

Schecklmann, M., Schwenck, C., Taurines, R., Freitag, C., Warnke, A., Gerlach, M., and Romanos, M. (2013). A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J. Neural Transm.* *120*, 121–130.

Schiffman, S.S. (1997). Taste and Smell Losses in Normal Aging and Disease. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* *278*, 1357.

Schiffman, S.S., and Zervakis, J. (2002). Taste and smell perception in the elderly: Effect of medications and disease. In *Advances in Food and Nutrition Research*, (Elsevier), pp. 247–346.

Schleidt, M. (1980). Personal odor and nonverbal communication. *Ethol. Sociobiol.* *1*, 225–231.

Schmidt, H.J., and Beauchamp, G.K. (1992). Human Olfaction in Infancy and Early Childhood. In *Science of Olfaction*, (Springer, New York, NY), pp. 378–395.

Schwabe, L., and Wolf, O.T. (2009). The context counts: Congruent learning and testing environments prevent memory retrieval impairment following stress. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* *9*, 229–236.

Segura, B., Baggio, H.C., Solana, E., Palacios, E.M., Vendrell, P., Bargalló, N., and Junqué, C. (2013). Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav. Brain Res.* *246*, 148–153.

- Ship, J.A., and Weiffenbach, J.M. (1993). Age, Gender, Medical Treatment, and Medication Effects on Smell Identification. *J. Gerontol.* *48*, M26–M32.
- Sivam, A., Wroblewski, K.E., Alkorta-Aranburu, G., Barnes, L.L., Wilson, R.S., Bennett, D.A., and Pinto, J.M. (2016). Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chem. Senses* *41*, 293–299.
- Small, D.M., and Prescott, J. (2005). Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp. Brain Res.* *166*, 345–357.
- Smeets, M.A.M., Veldhuizen, M.G., Galle, S., Gouweloos, J., de Haan, A.-M.J.A., Vernooij, J., Visscher, F., and Kroeze, J.H.A. (2009). Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil. Psychol.* *54*, 404–412.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Hartley, C.A., Desmond, J.E., Zhao, Z., Glover, G.H., Gabrieli, J.D.E., and Sullivan, E.V. (1998a). Odorant-Induced and Sniff-Induced Activation in the Cerebellum of the Human. *J. Neurosci.* *18*, 8990–9001.
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J.E., Glover, G.H., Goode, R.L., Sullivan, E.V., and Gabrieli, J.D.E. (1998b). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* *392*, 282–286.
- Söderström, L., Rosenblad, A., Thors Adolfsson, E., and Bergkvist, L. (2017). Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br. J. Nutr.* *117*, 532–540.
- Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A., Frasnelli, J., Kropp, J., and Reichmann, H. (2004). Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov. Disord.* *19*, 1196–1202.
- Song, C., and Leonard, B.E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *29*, 627–647.
- Soria-Gómez, E., Bellocchio, L., Reguero, L., Lepousez, G., Martin, C., Bendahmane, M., Rühle, S., Remmers, F., Desprez, T., Matias, I., et al. (2014). The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nat. Neurosci.* *17*, 407–415.
- Soria-Gomez, E., Bellocchio, L., and Marsicano, G. (2014). New insights on food intake control by olfactory processes: The emerging role of the endocannabinoid system. *Mol. Cell. Endocrinol.* *397*, 59–66.
- Sorokowska, A., Schriever, V.A., Gudziol, V., Hummel, C., Hähner, A., Iannilli, E., Sinding, C., Aziz, M., Seo, H.S., Negoias, S., et al. (2015). Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* *272*, 1937–1944.
- Sorokowska, A., Negoias, S., Härtwig, S., Gerber, J., Iannilli, E., Warr, J., and Hummel, T. (2016). Differences in the central-nervous processing of olfactory stimuli according to their hedonic and arousal characteristics. *Neuroscience* *324*, 62–68.
- Sorrells, S.F., Paredes, M.F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K.W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K.I., et al. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* *555*, 377–381.

- Soter, A., Kim, J., Jackman, A., Tourbier, I., Kaul, A., and Doty, R.L. (2008). Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. *The Laryngoscope* *118*, 611–617.
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., and Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* *128*, 18–23.
- Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., et al. (2013). Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans. *Cell* *153*, 1219–1227.
- Spence, C., McGlone, F.P., Kettenmann, B., and Kobal, G. (2001). Attention to olfaction. *Exp. Brain Res.* *138*, 432–437.
- Stafford, L.D., and Welbeck, K. (2011). High Hunger State Increases Olfactory Sensitivity to Neutral but Not Food Odors. *Chem. Senses* *36*, 189–198.
- Stauble, M.R., Thompson, L.A., and Morgan, G. (2013). Increases in Cortisol Are Positively Associated With Gains in Encoding and Maintenance Working Memory Performance in Young Men. *Stress Amst. Neth.* *16*.
- Steinke, J.W., Payne, S.C., Chen, P.G., Negri, J., Stelow, E.B., and Borish, L. (2012). Etiology of Nasal Polyps in Cystic Fibrosis: Not a Unimodal Disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* *121*, 579–586.
- Stern, K., and McClintock, M.K. (1998). Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* *392*, 177–179.
- Stevens, D.A., and O’Connell, R.J. (1995). Enhanced Sensitivity to Androstenone Following Regular Exposure to Pemenone. *Chem. Senses* *20*, 413–419.
- Stevens, J.C., Cain, W.S., Weinstein, D.E., and Pierce, J.B. (1987). Aging impairs the ability to detect gas odor. *Fire Technol.* *23*, 198–204.
- Stevenson, R.J. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem. Senses* *35*, 3–20.
- Stowers, L., Holy, T.E., Meister, M., Dulac, C., and Koentges, G. (2002). Loss of Sex Discrimination and Male-Male Aggression in Mice Deficient for TRP2. *Science* *295*, 1493–1500.
- Strous, R.D., and Shoenfeld, Y. (2006). To smell the immune system: Olfaction, autoimmunity and brain involvement. *Autoimmun. Rev.* *6*, 54–60.
- Sumner, D. (1964). Post-Traumatic anosmia. *Brain J. Neurol.* *87*, 107–120.
- Taalman, H., Wallace, C., and Milev, R. (2017). Olfactory Functioning and Depression: A Systematic Review. *Front. Psychiatry* *8*.
- Teder-Sälejärvi, W.A., Russo, F.D., McDonald, J.J., and Hillyard, S.A. (2005). Effects of Spatial Congruity on Audio-Visual Multimodal Integration. *J. Cogn. Neurosci.* *17*, 1396–1409.
- de Bourbon-Teles, J., Bentley, P., Koshino, S., Shah, K., Dutta, A., Malhotra, P., Egner, T., Husain, M., and Soto, D. (2014). Thalamic Control of Human Attention Driven by Memory and Learning. *Curr. Biol.* *24*, 993–999.

- Temmel, A.F.P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., and Hummel, T. (2002). Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* *128*, 635–641.
- Tempere, S., Cuzange, E., Malak, J., Bougeant, J.C., Revel, G. de, and Sicard, G. (2011). The Training Level of Experts Influences their Detection Thresholds for Key Wine Compounds. *Chemosens. Percept.* *4*, 99.
- Tempere, S., Hamtat, M. I., Bougeant, J. c., Revel, G., and Sicard, G. (2014). Learning Odors: The Impact of Visual and Olfactory Mental Imagery Training on Odor Perception. *J. Sens. Stud.* 435.
- Terribilli, D., Schaufelberger, M.S., Duran, F.L.S., Zanetti, M.V., Curiati, P.K., Menezes, P.R., Scazufca, M., Amaro, E., Leite, C.C., and Busatto, G.F. (2011). Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiol. Aging* *32*, 354–368.
- Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtson, A., Hall, G., Ormel, W., De Graaf, C., et al. (2003). Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* *41*, 134–151.
- Thompson, L.D.R. (2009). Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* *3*, 252–259.
- Tijou, A. (2007). Contribution à l'intégration et à l'évaluation du retour olfactif en environnement virtuel. Université d'Angers.
- Tomazic, P.V., Birner-Gruenberger, R., Leitner, A., Obrist, B., Spoerk, S., and Lang-Loidolt, D. (2014). Nasal mucus proteomic changes reflect altered immune responses and epithelial permeability in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* *133*, 741–750.
- Tong, M.T., Peace, S.T., and Cleland, T.A. (2014). Properties and mechanisms of olfactory learning and memory. *Front. Behav. Neurosci.* *8*.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory*, (Oxford, England: Academic Press), pp. xiii, 423–xiii, 423.
- Tulving, E. (1995). *Organization of Memory: Quo Vadis*. In *The Cognitive Neurosciences*, M.S. Gazzaniga, ed. (MIT Press), pp. 839–847.
- Turetsky, B.I., Hahn, C.-G., Borgmann-Winter, K., and Moberg, P.J. (2009). Scents and Nonsense: Olfactory Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* *35*, 1117–1131.
- Uher, R., Treasure, J., Heining, M., Brammer, M.J., and Campbell, I.C. (2006). Cerebral processing of food-related stimuli: effects of fasting and gender. *Behav Brain Res* *169*, 111.
- Van den Broeck, J. (1995). Malnutrition and mortality. *J. R. Soc. Med.* *88*, 487–490.
- Varendi, H., and Porter, R. (2007). Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. *Acta Paediatr.* *90*, 372–375.
- Veldhuizen, M.G., Nachtigal, D., Teulings, L., Gitelman, D.R., and Small, D.M. (2010). The Insular Taste Cortex Contributes to Odor Quality Coding. *Front. Hum. Neurosci.* *4*.
- Versace, R., Vallet, G.T., Riou, B., Lesourd, M., Labeye, É., and Brunel, L. (2014). Act-In: An integrated view of memory mechanisms. *J. Cogn. Psychol.* *26*, 280–306.

- Vettel, J.M., Green, J.R., Heller, L., and Tarr, M.J. (2016). Temporal and Semantic Effects on Multisensory Integration. ArXiv160605004 Q-Bio.
- Wang, C., Liu, F., Liu, Y.-Y., Zhao, C.-H., You, Y., Wang, L., Zhang, J., Wei, B., Ma, T., Zhang, Q., et al. (2011a). Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res.* 21, 1534–1550.
- Wang, J., Eslinger, P., B Smith, M., and Yang, Q. (2005). Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Human Olfaction and Normal Aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 510–514.
- Wang, J., Eslinger, P.J., Doty, R.L., Zimmerman, E.K., Grunfeld, R., Sun, X., Meadowcroft, M.D., Connor, J.R., Price, J.L., Smith, M.B., et al. (2010). Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer’s disease. *Brain Res.* 1357, 184–194.
- Wang, J., You, H., Liu, J.-F., Ni, D.-F., Zhang, Z.-X., and Guan, J. (2011b). Association of Olfactory Bulb Volume and Olfactory Sulcus Depth with Olfactory Function in Patients with Parkinson Disease. *Am. J. Neuroradiol.* 32, 677–681.
- Wang, L., Chen, L., and Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J. Physiol.* 554, 236–244.
- Watanabe, K., Umezu, K., and Kurahashi, T. (2002). Human Olfactory Contrast Changes during the Menstrual Cycle. *Jpn. J. Physiol.* 52, 353–359.
- Watanabe, K., Masaoka, Y., Kawamura, M., Yoshida, M., Koiwa, N., Yoshikawa, A., Kubota, S., Ida, M., Ono, K., and Izumizaki, M. (2018). Left Posterior Orbitofrontal Cortex Is Associated With Odor-Induced Autobiographical Memory: An fMRI Study. *Front. Psychol.* 9.
- Welge-Lüssen, A., Wattendorf, E., Schwerdtfeger, U., Fuhr, P., Bilecen, D., Hummel, T., and Westermann, B. (2009). Olfactory-induced brain activity in Parkinson’s disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 162, 537–543.
- Wenning, G.K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A., and Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol. Scand.* 91, 247–250.
- Wesson, D.W., and Wilson, D.A. (2010). Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: hedonics; sensory integration; and more? *Neurosci Biobehav Rev.*
- Wheeler, M.E., Petersen, S.E., and Buckner, R.L. (2000). Memory’s echo: Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11125–11129.
- Wicker, B., Monfardini, E., and Royet, J.-P. (2016). Olfactory processing in adults with autism spectrum disorders. *Mol. Autism* 7.
- de Wijk, R.A., Polet, I.A., Engelen, L., van Doorn, R.M., and Prinz, J.F. (2004). Amount of ingested custard dessert as affected by its color, odor, and texture. *Physiol. Behav.* 82, 397–403.
- Wilkerson, A.K., Uhde, T.W., Leslie, K., Freeman, W.C., LaRowe, S.D., Schumann, A.Y., and Cortese, B.M. (2018). Paradoxical olfactory function in combat Veterans: The role of PTSD and odor factors. *Mil. Psychol.* 30, 120–130.

- Wilson, D.A., Xu, W., Sadrian, B., Courtiol, E., Cohen, Y., and Barnes, D.C. (2014). Chapter 11 - Cortical Odor Processing in Health and Disease. In *Progress in Brain Research*, E. Barkai, and D.A. Wilson, eds. (Elsevier), pp. 275–305.
- Winston, J.S. (2005). Integrated Neural Representations of Odor Intensity and Affective Valence in Human Amygdala. *J. Neurosci.* *25*, 8903–8907.
- Wisman, A., and Shrira, I. (2015). The smell of death: evidence that putrescine elicits threat management mechanisms. *Front. Psychol.* *6*.
- Wnuk, E., and Majid, A. (2014). Revisiting the limits of language: The odor lexicon of Maniq. *Cognition* *131*, 125–138.
- Wudarczyk, O.A., Kohn, N., Bergs, R., Gur, R.E., Turetsky, B., Schneider, F., and Habel, U. (2015). Chemosensory anxiety cues moderate the experience of social exclusion – an fMRI investigation with Cyberball. *Front. Psychol.* *6*.
- Wulsin, L.R., Vaillant, G.E., and Wells, V.E. (1999). A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom. Med.* *61*, 6–17.
- Wysocki, C.J., and Preti, G. (2004). Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* *281*, 1201–1211.
- Wysocki, C.J., Dorries, K.M., and Beauchamp, G.K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *86*, 7976–7978.
- Yee, K.K., and Wysocki, C.J. (2001). Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. *Physiol. Behav.* *72*, 705–711.
- Yeomans, M.R. (2006). Olfactory influences on appetite and satiety in humans. *Physiol. Behav.* *87*, 800–804.
- Yoshida, K., Fukuchi, T., and Sugawara, H. (2017). Dysosmia and dysgeusia associated with duloxetine. *BMJ Case Rep.* *2017*.
- Zargari, O. (2006). Methotrexate, hyperosmia, and migraine. *Dermatol. Online J.* *12*.
- Zatorre, R.J., Fields, R.D., and Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat. Neurosci.* *15*, 528–536.
- Zhang, X., De la Cruz, O., Pinto, J.M., Nicolae, D., Firestein, S., and Gilad, Y. (2007). Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biol.* *8*, R86.
- Zheng-Bradley, X., Rung, J., Parkinson, H., and Brazma, A. (2010). Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biol.* *11*, R124.
- Zusho, H. (1982). Posttraumatic anosmia. *Arch. Otolaryngol. Chic. Ill* *1960* *108*, 90–92.